



• Οργάνωση:

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

• Σε συνεργασία:

- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General Hospital
- Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας - Χειρουργικής
Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, Metropolitan Hospital

• Υπό την Αιγίδα:

- HealthCare Education and Advanced Learning Academy - Όμιλος HHG

15^ο Έτος

Συνέδριο της
εταιρείας **ΜΕΛΕΤΗΣ,
ΕΡΕΥΝΑΣ & ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
της Μεταστατικής
Νεοπλασματικής
Νόσου

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

08 - 09 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2022

Ξενοδοχείο Xenia Volou **ΒΟΛΟΣ**

| Επιστημονικό ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ |

Vectibix[®]

panitumumab



Τρόπος Διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Λιανική τιμή: VECTIBIX C/S.SOL.IN 100MG/5ML VIAL BT x 1 VIAL x 5 ML: 372.35 €
VECTIBIX C/S.SOL.IN 400MG/20ML VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML: 1423.46 €

GR-VBX-0521-00001

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

Αναφέρετε 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 για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 2103447000.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

AMGEN[®]

AMGEN HELLAS ΕΠΕ

Αγ. Κωνσταντίνου 59-61

Green Plaza, κτίριο Γ

15 124 Μαρούσι

Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050

Email: info@amgen.gr, www.amgen.gr

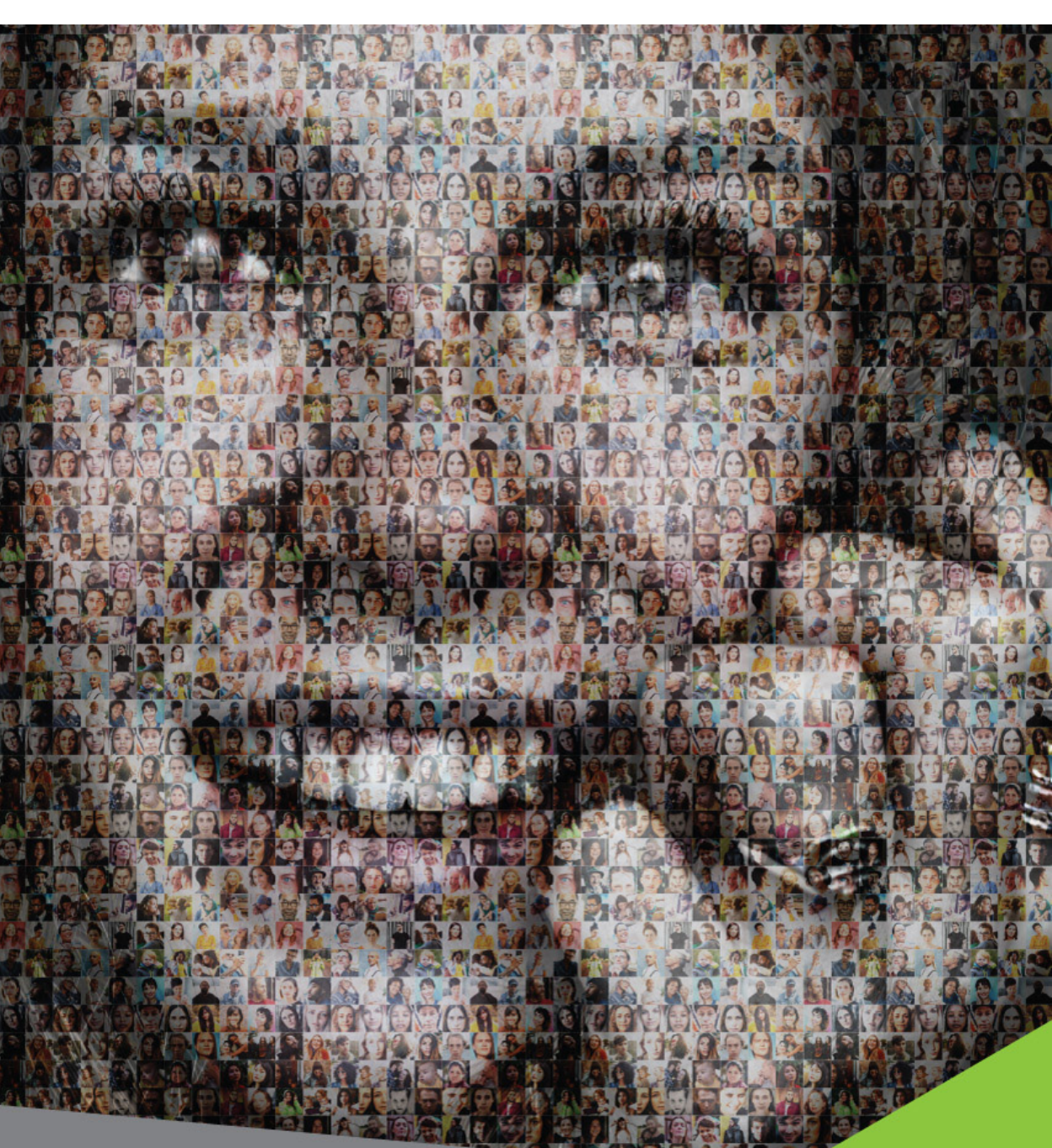
➤ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Χ. Δερβένης
Π. Παπακώστας
Ε. Σαμαντάς

➤ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Ν. Ανδρουλάκης
Γ. Αραβαντινός
Α. Αρδαβάνης
Ε. Βασίλη
Α. Βασισιάς
Β. Βενιζέλος
Ε. Γαλάνη
Α. Δημόπουλος
Μ. Δρίζου
Ι. Ελευσινιώτης
Ο. Ζώρας
Δ. Θεοδώρου
Γ. Κλούβας
Α. Κολλάς
Ε. Κοσμάς
Χ. Κοσμάς
Π. Κοσμίδης
Γ. Κουμάκης
Μ. Κωνσταντουλάκης

Α. Κωτσάκης
Ε. Λινάρδου
Ι. Μούντζιος
Β. Μπαρμπούνης
Δ. Μπαφαλούκος
Τ. Μπηλίδας
Ι. Μπίνας
Κ. Μπίρμπας
Ι. Μπουκοβίνας
Γ. Οικονομόπουλος
Ι. Πασσάς
Δ. Πεκτασίδης
Ζ. Σαριδάκη
Ι. Σίδερης
Π. Σκάρλος
Κ. Τούτουζας
Ε. Χατζηθεόκλητος
Χ. Χριστοδούλου
Α. Χριστοπούλου



LONQUEX[®]

lipegfilgrastim

PFSYR BTx1 PFSYRx0,6ML (με διάταξη ασφαλείας)
INJ.SOL 6MG/0,6ML

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.
Κ.Α.Κ.: Teva B.V., Swensveg 5, 2031GA, Haadem, Ολλανδία.
Συνηρώθηση: Innovis Pharma A.E.B.E.

Λιανική Τιμή Δελτίο Τιμών: 12.2021: 594,87 €
Lon-Adv04-0222

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την
Περλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η
οποία διατίθεται από την εταιρεία εφόσον ζητηθεί.


innovis
Future health today

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λεωφ. Κηφισίας 44
Μαρούσι, 15125
Τ: +30 2162005600
F: +30 2106664804
www.innovispharma.gr

➤ ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ :

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Εταιρεία μας σας καλωσορίζει και φέτος στο Συνεδριό μας, που είναι αφιερωμένο στα σύγχρονα δεδομένα, στη στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου και στην ανοσοθεραπεία.

Είναι γεγονός πως, παρά τα δύο χρόνια της πανδημίας και τη στροφή της κλινικής και εργαστηριακής έρευνας στις ανάγκες αυτής, νέα δεδομένα συνεχίζουν να συσσωρεύονται στο πεδίο του καρκίνου. Οι προσπάθειες για την κατανόηση της παθογένειας της νόσου συνεχίζονται. Γίνονται εντυπωσιακά βήματα στην κατεύθυνση των γονιδιακών υπογραφών που οδηγεί σε στοχευμένες θεραπείες, τόσο ογκολογικές όσο και χειρουργικές. Η τεχνολογία των εμβολίων θα επηρεάσει την κατανόηση και τις θεραπευτικές μας προσεγγίσεις, ιδιαίτερα στο πεδίο του δικού μας ενδιαφέροντος.

Η φετινή μας συνάντηση έχει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού έχουμε περισσότερο από ένα χρόνο ζήσει με την πανδημία, που έχει αλλάξει διεθνώς τόσο το πλαίσιο άσκησης της ιατρικής όσο και τους όρους που διεξάγεται η έρευνα και που θα επηρεάσει την πορεία της επιστήμης μας στο μέλλον.

Η Ιατρική της Ακρίβειας (precision medicine) θα οδηγήσει την ιατρική πρακτική τις επόμενες δεκαετίες. Αυτή ακριβώς τη νέα εποχή θα προσπαθήσουμε να ανιχνεύσουμε στη φετινή μας συνάντηση.

Θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλους τους ομιλητές αλλά και όλους τους συμμετέχοντες για τη διάθεσή τους να συνεισφέρουν με τις γνώσεις τους και αυτή τη χρονιά και ελπίζουμε τόσο στην καλύτερη κατανόηση των νέων ευκαιριών, όσο και στην εκπαίδευση των νεότερων συναδέλφων, χειρουργών και ογκολόγων.

Χρήστος Δερβένης

Πάυλος Παπακώστας

Επαμεινώνδας Σαμαντάς



CABOMETYX® + NIVOLUMAB

Take control with
the TKI+CPI combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

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



IPSEN MON. ΕΠΕ

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

Συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος στην σελίδα 26
1.Cabometyx Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
+ NIVOLUMAB

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

NOW EMA APPROVED

9 CABO-A/MAY 2021

➤ Παρασκευή 08 Απριλίου :

15:00-16:20

Καρκίνος ΠαγκρέατοςΣυντονιστές: **Χ. Δερβένης, Χ. Εμμανουηλίδης, Α. Μαχαίρας**

15:00-15:20

Προεγχειρητική θεραπεία στην εξαίρεσιμη και οριακά
εξαίρεσιμη νόσο. Συμπληρωματική θεραπεία**Μ. Θεοχάρη**

15:20-15:50

Νέα δεδομένα στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου

Ι. Σγουρός

15:50-16:05

Από την R0 εκτομή στη χειρουργική ακριβείας

Ι. Πασσάς

16:05-16:20

Παρουσίαση περιστατικού

Ε. Βασίλη**Σχολιαστές: Κ. Μπράμης, Μ. Νικολάου, Ι. Πασσάς**

16:20-18:15

Καρκίνος ΜαστούΣυντονιστές: **Β. Βενιζέλος, Α. Κωτσάκης, Χ. Χριστοδούλου**

16:20-16:35

Σύγχρονα διλήμματα στη χειρουργική του μαστού

Κ. Αναστασάκου

16:35-16:50

Είναι οι μοριακές υπογραφές απαραίτητες για την επιλογή
της κατάλληλης επικουρικής θεραπείας και πότε;**Μ. Λύκκα****Συνεχώς εξελισσόμενο θεραπευτικό πεδίο στη μεταστατική νόσο**

16:50-17:05

Στόχευση ορμονικών οδών στην ορμονοθετική νόσο

Α. Χριστοπούλου

17:05-17:25

Her-2 θετική νόσος (η επιλογή της υποδόριας θεραπείας)

Ν. Σπάθας

sponsored by

Roche

17:25-17:40

Η θέση των TKI's στην Her-2 θετική νόσο

Ε. Γαλάνη

sponsored by

**GENESIS
pharma**

17:40-18:00

Τριπλά αρνητική νόσος

Β. Τζούδα

18:00-18.15

Παρουσίαση περιστατικού

Τ. Μπηλίδας**Σχολιαστές: Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Ρες, Μ. Σταθουλοπούλου, Μ. Τριχάς**



Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Αποτελεσματικές θεραπείες
που στοχεύουν σε συγκεκριμένα στάδια
του καρκίνου προστάτη^{1,2}

Επισκεφτείτε το
Janssen Medical Cloud
σκανάρωντας το QR code



Βιβλιογραφία:

1. ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. ZYTIGA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

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 οποιοδήποτε
πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων βρίσκονται σε επόμενες σελίδες.

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 Johnson & Johnson

18:15-18:40 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ

18:40-20:00 Γυναικολογικός Καρκίνος

Συντονιστές : Γ. Αραβαντινός, Α. Δημόπουλος, Γ. Κουμάκης

18:40-19:00 Η θέση της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας

Ι. Μπίνας

19:00-19:30 Επαναχορήγηση PARP inhibitors στον καρκίνο των ωοθηκών. Πώς διαμορφώνεται ο αλγόριθμος στη μεταστατική νόσο;

Α. Τσιάρα

19:30-20:00 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην τοπική νόσο και στην εντοπισμένη υποτροπή

Π. Σκάρλος

20:00-21:00 Εναρκτήρια ομιλία

Συντονιστές: Π. Παπακώστας, Ε. Σαμαντάς

Εισαγωγή: Ν. Πολύζος

Τι μας θύμιζε και τι μας έμαθε η πανδημία:
Για ένα νέο παράδειγμα στην υγεία

Χ. Δερβένης, Ι. Κυριόπουλος



CYRAMZA[®]

(ramucirumab)

TAKE ACTION



GASTRIC



NSCLC



CRC



HCC

TRAINED TO MAKE A DIFFERENCE ABLE TO MAKE AN IMPACT

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

CYRAMZA/ADV/10-2019 CONVEY



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

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

➤ Σάββατο 09 Απριλίου :

09:00-11:20

Καρκίνος ΟυροποιητικούΣυντονιστές: **Χ. Ανδρεάδης, Δ. Πεκτασιδής, Γ. Σαμώνης**

09:00-09:30

Καρκίνος Νεφρού: Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας
στην πρώιμη και μεταστατική νόσο**Γ. Οικονομόπουλος**sponsored by  **MSD**
INVENTING FOR LIFE

09:30-10:00

Καρκίνος νεφρού: Πώς μεταφράζονται τα δεδομένα των
κλινικών μελετών στην καθημερινή κλινική πρακτική;**Γ. Λαϊνάκης**sponsored by  **IPSEN**
innovation for patient care

10:00-10:30

Ενσωματώνοντας την ανοσοθεραπεία στην κλινική
πρακτική της αντιμετώπισης του μεταστατικού
ουροθηλιακού καρκίνου**Β. Μποζιονέλου**

10:30-10:50

Νεότερες διαθέσιμες επιλογές στη βιοχημική υποτροπή
στον μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**Χ. Πανόπουλος**

10:50-11:20

Νεότερες διαθέσιμες επιλογές στον μεταστατικό καρκίνο
του προστάτη**Δ. Νάση**

11:20-11:50

ΜελάνωμαΣυντονιστές: **Α. Αρδαβάνης, Ε. Γκόγκα**

Αλγόριθμος θεραπείας της μεταστατικής νόσου

Α. ΛασκαράκηςΣχολιαστής: **Δ. Μπαφαλούκος**

11:50-12:15

Καρκίνος Κεφαλής ΤραχήλουΣυντονιστές: **Ι. Γιωτάκης, Α. Ψυρρή**Πώς διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος με την
είσοδο της ανοσοθεραπείας;**Η. Αθανασιάδης**

12:15-12:40

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ



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

12:40-13:20

Καρκίνος Ανώτερου πεπτικούΣυντονιστές: **Δ. Θεοδώρου, Χ. Καλόφωνος**

12:40-13:00

Η επιτυχής ενσωμάτωση της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία του οισοφαγικού και γαστρικού καρκίνου

Α. Κολλάς

13:00-13:20

Χολαγγειοκαρκίνωμα: Υπάρχουν θεραπευτικές εξελίξεις;

Μ. Καραμούζης

13:20-14:00

Ηπατοκυτταρικός ΚαρκίνοςΣυντονιστές: **Ι. Ελευσινιώτης, Κ. Μπίρμπας**

13:20-13:40

Επεμβατικές θεραπείες στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο στα πρώιμα στάδια

Γ. Παπαγεωργίου

13:40-14:00

Εξελίξεις στον μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Κ. Σακελλαρίου

14:00-15:00

ΜΕΣΗΜΒΡΙΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ

15:00-16:00

Νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστρεντερικού, GISTΣυντονιστές: **Β. Μπαρμπούνης, Ι. Μπουκοβίνας**

15:00-15:20

Τοπικοπεριοχικές θεραπείες

Ν. Πτώχης

15:20-15:40

Ραδιοϊσοτοπικές θεραπείες

Α. Γεωργακόπουλος

15:40-16:00

Νευροενδοκρινείς όγκοι και GIST: νεότεροι θεραπευτικοί αλγόριθμοι

Α. Κουμαριανού

16:00-17:50

Καρκίνος Παχέος ΕντέρουΣυντονιστές: **Ν. Ανδρουλάκης, Π. Παπακώστας, Κ. Τούτουζας**

16:00-16:15

Το ctDNA σαν προγνωστικός δείκτης στην πρώιμη νόσο

Α. Στριμπάκος

16:15-16:40

Πλήρης προεγχειρητική (Total neoadjuvant) ΧΜΘ-ΑΚΘ στον καρκίνο του ορθού. Υπερέχει της κλασικής στρατηγικής και πότε;

Ε.Ι. Περδικούρη

Ανώτερη Προγνωστική και Προβλεπτική Ικανότητα

Έμπιστα Εξατομικευμένα Αποτελέσματα

- Η μοναδική προγνωστική εξέταση που μπορεί να απαντήσει
 - αν η ασθενής σας μπορεί να αποφύγει με ασφάλεια τη χημειοθεραπεία
 - πόσο θα είναι το όφελος από τη χορήγηση χημειοθεραπείας
 - αν η ασθενής σας μπορεί να διακόψει την ενδοκρινική θεραπεία με ασφάλεια μετά τα 5 έτη
- Η μεγαλύτερη «αληθινή» ομάδα χαμηλού κινδύνου για την ασφαλή μείωση της χημειοθεραπείας
 - περισσότερο από το 70% των ασθενών με αρνητικά διηθημένους λεμφαδένες (N0)
 - έως 30% με 1-3 διηθημένους λεμφαδένες
- Γονιδιακή εξέταση 2ης γενεάς για ανώτερη προγνωστική δύναμη
- Μοναδικά επιλεγμένα γονίδια για την ακριβή αξιολόγηση του κινδύνου της πρώιμης και της απομακρυσμένης υποτροπής
- Μελέτες ορθά σχεδιασμένες με σταθερά δεδομένα του επιπέδου της τιμής διαχωρισμού (cut off) αλλά και των στοιχείων των εμπλεκομένων ασθενών στις επιλεγμένες κοόρτες
- Διττό αποτέλεσμα κινδύνου (χαμηλού ή υψηλού)
- Ταχεία αποτελέσματα σε 2 ημέρες όταν εκτελείται σε τοπικά εργαστήρια

Το NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει το EndoPredict

Η αξιολόγηση κατέδειξε ότι το EndoPredict είναι κλινικά αποτελεσματικό και οικονομικά αποδοτικό

ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ
στις διεθνείς κατευθυντήριες
οδηγίες (NCCN, ASCO, ESMO,
St. Gallen, EGMT, AJCC, AGO)

ΕΠΙΚΥΡΩΘΗΚΕ
σε τέσσερις μεγάλης κλίμακας κλινικές
μελέτες με περισσότερους από 3,200 ασθενείς

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ
στην καθοδήγηση των θεραπευτικών
επιλογών σε περισσότερους από
50,000 ασθενείς
παγκοσμίως

Διαθέσιμο στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση του Ε.Ο.Π.Υ.Υ.

**για Προεμμηνοπαυσιακές & Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες, ER-θετικό, HER2-αρνητικό,
Μέγεθος: pT1-3, Στάδιο: 1-3, με Αρνητικούς ή Έως 3 Θετικούς Διηθημένους Λεμφαδένες**

Αποκλειστική Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα, την Κύπρο, την Σερβία και άλλες χώρες



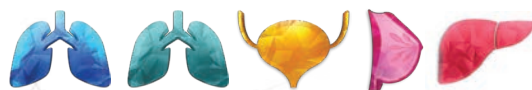
Gene Analysis
Πατριάρχου Γρηγορίου Ε' 2
56123, Θεσσαλονίκη
info@geneanalysis.eu
+30 2311 211686
www.geneanalysis.eu



Myriad Genetics GmbH
Leutschenbachstrasse 95
8050 Zurich
Switzerland
www.myriadgenetics.eu
www.endopredict.eu

16:40-17:10	Σενάρια αντιμετώπισης της denovo ολιγομεταστατικής νόσου	
	Ο ρόλος της τοπικής θεραπείας	Γ. Πεχλιβανίδης
	Ο ρόλος της συστηματικής θεραπείας	Γ. Παπαζοίνης
17:10-17:30	Στοχευτικές θεραπείες και ανοσοθεραπεία στη μεταστατική νόσο	Ε. Αραβαντινού
17:30-17:50	Παρουσίαση περιστατικού	Δ. Συμεωνίδης
	Σχολιαστές: Δ. Δαυίδης, Ε. Μαραγκουδάκης, Γ. Σταμούλης, Ε. Χατζηθεόκλητος	
17:50-18:00	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ	
18:00-20:20	Καρκίνος Πνεύμονα	
	Συντονιστές: Ε. Λινάρδου, Ι. Μούντζιος, Ε. Σαμαντάς	
18:00-18:20	Προσυμπτωματικός έλεγχος	Α. Βασισιάς
18:20-18:50	Εισαγωγή της ανοσοθεραπείας και των στοχευτικών παραγόντων στην επικουρική και νεοεπικουρική θεραπεία του ΜΜΚΠ.	Σ. Γκούρα
18:50-19:10	Τι αλλάζει στη διαχείριση της ALK θετικής νόσου;	Μ. Δρίζου
	sponsored by 	
19:10-19:30	Θεραπευτικές επιλογές μετά από αποτυχία της ανοσοθεραπείας	Ε. Σαρρής
19:30-20:00	Στοχεύοντας τη μετάλλαξη KRASG12C. Λοιπές σπάνιες μεταλλάξεις	Α. Γρίβας
	sponsored by 	
20:00-20:10	Αντιμετώπιση εγκεφαλικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα	Μ. Πιπέρη
20:10-20:30	Παρουσίαση περιστατικού	Χ. Παππά
	Σχολιαστές: Α. Βισβίκης, Ε. Κοσμάς, Χ. Κοσμάς, Ν. Κουφός, Ε. Μπερούκας	
20:30-21:00	Διάληξη	
	Συντονιστές: Ο. Ζώρας, Π. Κοσμίδης	
	Υγρή βιοψία: Εφαρμογή της στην κλινική πρακτική	Ζ. Σαριδάκη

CONNECT WITH PURPOSE



TECENTRIQ[®] 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
TECENTRIQ[®] 1.200 mg: • Ελλάδα Λ.Τ.: 4569,00 € • Ν.Τ.: €3799,53 € • Κύπρος Μ.Λ.Τ.: 4993,57 €
TECENTRIQ[®] 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
TECENTRIQ[®] 840 mg: • Ελλάδα Λ.Τ.: 2934,12 € • Ν.Τ.: 2428,08 € • Κύπρος Μ.Λ.Τ.: 3122,75 €

Τρόπος Διάθεσης TECENTRIQ[®]: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

Ελλάδα: Roche (Hellas) A.E.
Αλαμίνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.
τηλ: +357 - 22 76 62 76

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται ως εξής:
Ελλάδα: στη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100) ή μέσω Φαξ (+30 210 6104524).
Κύπρος: στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ., είτε αποστέλλοντας e-mail (drugsafety@stamatis.com), είτε τηλεφωνικώς (+357 - 22 76 62 76) ή μέσω Φαξ (+357 - 22 257300).



PRIX GALIEN GREECE
Αθήνα 2019

ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
www.prixgalien.gr

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

➤ ΠΡΟΕΔΡΟΙ & ΟΜΙΛΗΤΕΣ :

Αθανασιάδης Ηλίας	Ογκολόγος-Παθολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής "ΜΗΤΕΡΑ", Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, NORTHWESTERN UNIVERSITY, Η.Π.Α.
Αναστασάκου Κορνηλία	MB, FEBS(Breast Surgery), Διευθύντρια Α' Κλινικής Μαστού, Metropolitan General
Ανδρεάδης Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Ανδρουλάκης Νικόλαος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο»
Αραβαντινός Γεράσιμος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Β' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Αραβαντινού Ελένη	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Αρδαβάνης Αλέξανδρος	Παθολόγος-Ογκολόγος, MD, PhD, Διευθυντής-Επιστημονικός Υπεύθυνος Α' Παθολογικού-Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Βασίλη Έντβιν	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan Hospital
Βασιιάς Αντώνιος	MD, Msc, Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Βενιζέλος Βασίλειος	Διευθυντής Μονάδας Μαστού, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Μαστού, Metropolitan Hospital
Βισβίκης Αναστάσιος	Επιμελητής Β', Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Γαλάνη Ελένη	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Β' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Γεωργακόπουλος Αλέξανδρος	MD, MSc, PhD, Πυρηνικός ιατρός, Επιμελητής Β', Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Γιωτάκης Ιωάννης	Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Α ΩΡΛ Κλινικής Χειρουργικής Κεφαλής & Τραχήλου Metropolitan General
Γκόγκα Έλενα	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Γκούρα Στεφάνια	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων
Γρίβας Αναστάσιος	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»



onivyde[®]

pegylated liposomal irinotecan

Σχεδιάστηκε για να Κάνει τη Διαφορά στον Παγκρεατικό Καρκίνο

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

1. Onivyde[®] Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.
Για περαιτέρω πληροφορίες, συμβουλευθείτε τη συνοπτική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που συμπεριλαμβάνεται στο παρόν πρόγραμμα.

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

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



SERVIER HELLAS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Φραγκοκλησιάς 7, 15125 Μαρούσι. Τηλ 210 9391000
www.servier.gr

Δαυίδης Δημήτριος	Χειρουργός, Διευθυντής, Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος Χοληφόρων Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Δερβένης Χρήστος	Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας & Χειρουργικής Ήπατος- Χοληφόρων-Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Δημόπουλος Αθανάσιος	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Venia Docendi Πανεπιστημίου Βιέννης, ESTRO Faculty Member, Δ/ντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Metropolitan Hospital
Δρίζου Μαρία	Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Ελευσινιώτης Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας & Ηπατολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Εμμανουηλίδης Χρήστος	Παθολόγος - Ογκολόγος, π. Καθηγητής Πανεπιστημίου UCLA, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης
Ζώρας Οδυσσέας - Ιωάννης	Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Πρόεδρος Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου (Ε.Α.Π.), Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας και Κέντρου Περιτομικών Θεραπειών Metropolitan Hospital
Θεοδώρου Δημήτριος	Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Θεοχάρη Μαρία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Καλόφωνος Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Ογκολογικού, Ολύμπιο Θεραπευτήριο, Πάτρα
Καραμούζης Μιχάλης	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Κολλάς Αριστομένης	Παθολόγος Ογκολόγος, Metropolitan General Hospital
Κοσμάς Επαμεινώνδας	MD, PhD, FCCP, Πνευμονολόγος Επιστημονικός Διευθυντής, Αθηναϊκό Πνευμονολογικό Ινστιτούτο, Διευθυντής, Πνευμονολογική Κλινική «Πνοή» & Επιστημονικός Υπεύθυνος, Τομέας Πνευμονολογίας, Metropolitan Hospital
Κοσμάς Χρήστος	MD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Παθολογικό Ογκολογικό Τμήμα & Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Γ.Α.Ν.Π. «Μεταξά»
Κοσμίδης Παρασκευάς	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Κουμάκης Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Β' Ογκολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Υγεία»
Κουμαριανού Άννα	MD, PhD, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος-Ογκολόγος, Αιματολογική-Ογκολογική Μονάδα, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Α. «Αττικόν»
Κουφός Νικόλαος	MD, ECFMG, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος Μονάδας Επεμβατικής Πνευμονολογίας Metropolitan Hospital

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

Κυρίοπουλος Ιωάννης	Ομότιμος Καθηγητής Οικονομικών της Υγείας (ΕΣΔΥ), Πρόεδρος Ινστιτούτου Οικονομικών της Υγείας
Κωτσάκης Αθανάσιος	Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
Λαϊνάκης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Δ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Λασκαράκης Απόστολος	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα και Κέντρο Κλινικών Μελετών Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Λινάρδου Έλενα	MD, PhD, Διδάκτωρ Imperial College London, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Λύκκα Μαρία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Μαραγκοδάκης Ευάγγελος	Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Διευθυντής, Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Όμιλος «ΙΑΣΩ»
Μαχαίρας Αναστάσιος	Ομ. καθηγητής ΕΚΠΑ, Δ/ντής 4ης Χειρουργικής κλινικής Metropolitan General
Μούντζιος Ιωάννης	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Δ' Ογκολογικό Τμήμα και Μονάδα Κλινικών Μελετών, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
Μπαρμπούνης Βασίλειος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Μπαφαλούκος Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Δ. Αττικής
Μπερούκας Ερνέστος	M.D., PhD, Ογκολόγος Ακτινοθεραπευτής, Αν. Δ/ντής Τμήματος Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Μπηλίδας Τρύφων	Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Ογκολογική κλινική Metropolitan Hospital
Μπίνας Ιωάννης	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan Hospital
Μπίρμπας Κωνσταντίνος	Καθηγητής Χειρουργικής Ε.Κ.Π.Α.
Μποζιονέλου Βασιλική	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου
Μπουκοβίνας Ιωάννης	MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδος, Βιοκλινική Θεσσαλονίκης
Μπράμης Κωνσταντίνος	Χειρουργός, Β' Χειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Νάση Δέσποινα	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Νικολάου Μιχαήλ	MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή.
Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο
& μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.
Νοσοκομειακή τιμή: ZIEXTENZO INJ.S0.PFS 6MG BTx1 PF.SYR 292,09€

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί
υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

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

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

SANDOZ A Novartis
Division

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

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

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

Οικονομόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, MSc, Επιμελητής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Πανόπουλος Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική» Αθηνών
Παπαγεωργίου Γεώργιος	Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας, Metropolitan Hospital, Αθήνα
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Παπακώστας Παύλος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Παπαξοΐνης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Παππά Χριστίνα	Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Πνευμονολόγος, Metropolitan Hospital
Πασσάς Ιωάννης	Χειρουργός, Αναπληρωτής Διευθυντής, Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος - Χοληφόρων -Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Πεκτασίδης Δημήτριος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής, Γ' Ογκολογικό Τμήμα, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
Περδικούρη Ελένη Ισιδώρα	MD, MSc, PhD Παθολόγος Ογκολόγος Επιμελητής Β' Γ.Ν. Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
Πεχλιβανίδης Γεώργιος	Χειρουργός, Metropolitan Hospital
Πιτέρη Μαρία	MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, «Ιατροπόλεις» Κέντρο Ακτινοχειρουργικής-Ελικοειδούς Θεραπείας
Πολύζος Νικόλαος	Καθηγητής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Πτώχης Νικόλαος	MD,MSc,PhD,EBIR, Consultant Interventional Radiologist, Head of the Department of Interventional Radiology, General Hospital of Athens, Chairman of Interventional Radiology Sector of the Hellenic Radiology Society
Ρες Ελένη	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Σακελλαρίου Κωνσταντίνος	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος
Σαμαντάς Επαμεινώνδας	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Σαμώνης Γεώργιος	Ογκολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ομ. Καθηγητής Παθολογίας
Σαριδάκη Ζένη	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ), Διευθύντρια, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan» Αθήνα, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ», Ηράκλειο Κρήτης

Σαρρής Ευάγγελος	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Δ' Ογκολογικής κλινικής Metropolitan Hospital
Σγουρός Ιωσήφ	Παθ. Ογκολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Επιστημονικά Υπεύθυνος Γ' Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Σκάρλος Παντελής	MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Αν/τής Δ/ντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Σπάθας Νικόλαος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Δ' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Σταθουλοπούλου Μαρουλιώ	Διευθύντρια, Χειρουργός Μαστού, Μονάδα Μαστού Metropolitan Hospital
Σταμούλης Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Στριμπάκος Αλέξιος	MRCP, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία», Δ/ντης Ε' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής «Υγεία»
Συμεωνίδης Δαυίδ	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan General Hospital
Τζούδα Βασιλική	Ειδικεύομενη Παθολογίας, Συνεργάτης Ογκολογικής Ομάδας, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τούτουζας Κωνσταντίνος	Καθηγητής Χειρουργικής, Ε.Κ.Π.Α.
Τριχάς Μιλτιάδης	Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Νοσοκομείο «Ιασώ»
Τσιάρα Άννα	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια, Ε' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
Χατζηθεόκλητος Ευθύμιος	Διευθυντής Γ' Χειρουργικής κλινικής Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκη
Χριστοδούλου Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Χριστοπούλου Αθηνά	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Υπεύθυνη, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας», τ. ΔΣ Ε.Ο.Π.Ε.
Ψυρρή Αμάντα	Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

➤ ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ :

Διοργάνωση:

Εταιρεία Μελέτης, Έρευνας και Θεραπείας της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

Σε Συνεργασία με

- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General Hospital
- Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας - Χειρουργικής Ήπατος - Χοληφόρων - Παγκρέατος, Metropolitan Hospital

Υπό την Αιγίδα:

HealthCare Education and Advanced Learning Academy - Όμιλος HHG

Ημερομηνία διεξαγωγής

08-09 Απριλίου 2022

Χώρος Διεξαγωγής

Domotel Ξενία Βόλος

Πλαστήρα 1, Βόλος

Tel: +30 24210 92700

Fax: +30 24210 92800

e-mail : xeniavolou@domotel.gr

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, το Συνέδριο θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας www.livemed.gr

Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

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**»



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



Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 13 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Παραλαβή Πιστοποιητικού

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου 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 πλατφόρμα Livemed.



Οι συμμετέχοντες μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα μέσω του πεδίου «Παραλαβή Πιστοποιητικού», το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη του Συνεδρίου.



Εδώ μπορείτε να βρείτε το Πρόγραμμα της Επιστημονικής Εκδήλωσης

Γραμματεία



Events & Travel Solutions

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

154 El. Venizelou str., N. Smirni, Athens, Greece, 171 22

Tel.: +30 210-98 80 032 • Fax: +30 210-98 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.

15^ο Έτος

Οργανισμός:
ΕΠΙΣΤΗΜΗ, ΜΕΛΕΤΕΣ, ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σε συνεργασία:
• H Oncohematological Clinic, Metropolitan Hospital
• H Oncohematological Clinic, Metropolitan General Hospital
• Κλινική Βιολογικής Ογκολογίας - Μεταστάσεις
Hemato-Oncology Department, Metropolitan Hospital

Συνέδριο της εταιρείας
ΜΕΛΕΤΗΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ & ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

08 - 09 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2022

Ξενοδοχείο Xenia Volou ΒΟΛΟΣ

➤ 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. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-ηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινιβή. *Εκδόχα με γλυσσί δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-ηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινιβή. *Εκδόχα με γλυσσί δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-ηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινιβή. *Εκδόχα με γλυσσί δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδιάμεση ή πιωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίμπη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό εμπειρο στην χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. *Δοσολογία.* Τα δισκία CABOMETYX και οι κάψουλες καβοζαντινιβή δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιφέρει πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. *Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη γραμμή προχωρημένου RCC.* Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλέβιας είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). *Τροποποίηση της θεραπείας.* Για τη διαχείριση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανταρξίζει στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμπτώματα, τα οποία, εάν εμφανιστούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομείνουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 1 και βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση της θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση της θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία 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 Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση της θεραπείας.** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε βαθμό ≤1. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξεί στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανταρξεί στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση της θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξεί στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφώνουν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καλό ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικό πληθυσμό. Ηλικιωμένοι.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινιβή σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). **Φυλή.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινιβή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινιβή δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα 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 σταθερές δοσολογίες. 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 καβοζαντινιβή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές σταθερές δοσολογίες. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καβοζαντινιβή σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν νωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογήσει σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποβασταίαια, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινιβή (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μείωσης και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μείωσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μείωσις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινιβή χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινιβή λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαιτήθηκαν δύο μείωσις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και ως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μείωσις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μείωσις 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 αιμογροσφαιρίνης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αιμογροσφαιρίνης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομυμίνη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμό 3 και 4 αύξεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολομυμίνη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική γκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). Ηπατική γκεφαλοπάθεια Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής γκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής γκεφαλοπάθειας. Διαρρέξεις και συρίγγια, Σοβαρές ΓΕ διαρρέξεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περπιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθετηρημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διαρρέξεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κίνδυνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διήθηση του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές, Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η νόμιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα, Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πυλαία φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πυλαίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πυλαίας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία, Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κίνδυνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κυρίων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κιρσών, πυλαίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιονεοπλαστικές παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελαφτή θεραπεία, για κιρσούς με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολομυμίνη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτική σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί, Η χρήση αναστολών της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κίνδυνου 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 καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυματισμών, Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί ή θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραυματισμού. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραυματισμού που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση, Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. Οστεονέκρωση, Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφονικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων, Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. Πρωτεϊνουρία, Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της καβοζαντινίβης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας, Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως οπισθοκράσεις, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. Επιμίκνωση του διαστήματος QT, Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοεισμό ή υπερθυρεοεισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Μη φυσιολογικές τιμές διοχημικών ενζοεπιδράσεων, Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεσταιμίας, της υπονατρίαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την κλινική 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 καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4, Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης, Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC₅₀ = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεζοφεναντίνη, αλοκινίνη, αμπρισεντάνη, ετεζλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαρπαβιρόνη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαβιτίνη, σιταβιτίνη, ταλινολόλη, τολβαπιδάνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολέας MRP2. Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοξαντίνης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιρέδονη, εμτριπαβίνη) θα πρέπει να προεργάζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Εκδοχα Λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης 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 Αντιεπιθύμητες ενέργειες Καρβοξαντίνης ως μονοθεραπεία.** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβόλη, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβόλη, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζέλη, η υπογαιγγειοσπασμική και το σύνδρομο ερυθροδυσαισιαισθίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάνουν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετος, δυσγευσία, 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 του HCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι η ηπατική γκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοσδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλαμβάνουν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετος. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίννακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με καρβοξαντίνη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοξαντίνης μαζί την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσας σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση στη την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοξαντίνη ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: απόστημα. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία. Συχνές: ουδεροπενία, λευμοπενία. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Συχνές: μειωμένη όρεξη, υπογαιγγειοσπασμική, υποκαλιαιμία, υποσολαμιναιμία, Συχνές: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, υποσβεσταιμία, υπερκαλιαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Πολύ συχνές: δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζέλη, 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 αρτηριακοί διαχωρισμοί. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονική εμβόλη. **Διαταραχές του γαστρεντερικού.** Πολύ συχνές: διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας, Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση*, συρίγγιο*, γαστροοισοφαγική 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 ερυθροδυσαισιαισθίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα, Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος, μαλόνι, υπερκεράτωση, ερύθημα. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.** Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα, Συχνές: μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, Όχι συχνές: οστεοενώρηση της γνάθου. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.** Συχνές: πρωτεϊνουρία, **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. **Παρακλινικές εξετάσεις*.** Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST, Συχνές: ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος*, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος. **Κακώσεις, δηλητηριάσεις 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 καρβοξαντίνη σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC.** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοξαντίνη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιλολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοξαντίνης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$ επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβόλη, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επιπεφυκιδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισιαισθίας 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 καρβοξαντίνης σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσας σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοξαντίνη σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Συχνές: πνευμονία. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Συχνές: ηπαισιφιλία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.** Συχνές: υπεραισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης), Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπεραισθησίας. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, Συχνές: επινεφροειδική ανεπάρκεια, Όχι συχνές: υποφωσφίτιδα, θυρεοειδίτιδα. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, Συχνές: αφυδάτωση. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Πολύ συχνές: δυσγευσία, ζέλη, κεφαλαλγία, Συχνές: περιφερική νευροπάθεια, Όχι συχνές: αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσθενικό σύνδρομο. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου.** Όχι συχνές: εμβόες. **Οφθαλμικές διαταραχές.** Συχνές: ξηροφθαλμία, βαθμική όραση, Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα. **Καρδιακές διαταραχές.** Συχνές: κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα. **Αγγειακές διαταραχές.** Πολύ συχνές: υπέρταση, Συχνές: θρόμβωση*. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβόλη, επίπταξη, υπεζωτική συλλογή. **Διαταραχές του γαστρεντερικού.** Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος, ξηροστομία, αιμορροΐδες, Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων.** Συχνές: ηπατίτιδα. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισιαισθίας, 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, οστεοενώρηση της γνάθου, συρίγγιο. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.** Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία, Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη, Όχι συχνές: νεφρίτιδα. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: κόπωση, πυρεξία, οίδημα, Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος. **Παρακλινικές εξετάσεις*.** Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποσβεσταιμία, υπογαιγγειοσπασμική, υποκαλιαιμία, λευκοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερόλη, υπερμαγνησιαίτιδα, υπερνατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος, Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοξαντίνη, αλλά ενδέχεται να επιμετρώνται τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιλολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. α. Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πύλης φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. β. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. γ. Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοειδήσωση με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το θυλακικό-δυσ εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνησμώδες 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 αμυγαλγία, 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 υπερτριγλυκεριδαιμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντίνη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοξαντίνη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοξαντίνη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις

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

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

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, <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 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg αραλιταμίδε. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Ελαφρώς κτρινωπό προς γκρι/πορτοκάλι, επιμήκη, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαρμηνίη την ένδειξη «AR 60» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Erleada ενδείκνυται - για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ανθεκτικού στον ενυνομαζό καρκίνου του προστάτη (nm-CRPC) σε ενήλικους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατική νόσο. - σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεξαρτημένου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στήριξης ανδρόνιων (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:** **Επιληπτικές κρίσεις:** Το Erleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων υποκειμένου σε εγκεφαλικό τραύμα, πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (έντός ενός έτους), πρωτοπαθών ή άλλων εγκεφαλών ή εγκεφαλικών μεταστάσεων. Εάν παρουσιασθεί επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erleada, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Ο κίνδυνος για επιληπτικές κρίσεις ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Σε δύο τυχαποιημένες μελέτες (SPARTAN και TITAN), επιληπτικές κρίσεις εμφανιστήκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες αποκλειστήκαν ή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή προδιαθεσικών παραγόντων για επιληπτικές κρίσεις. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στον εκ νέου χορήγηση Erleada σε ασθενείς που εμφάνισαν επιληπτική κρίση. **Πίτσες και κατώματα:** Πίτσες και κατώματα συμβάλλουν σε ασθενείς που έλαβαν αραλιταμίδε (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με τον κίνδυνο να πιάσουν και κατώματα πριν την έναρξη του Erleada και η παρακολούθησή και η διαχείρισή τους θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες ουσιαστικές θεραπείας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης παραρτώντων στρώσεων των οστών. **Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που οδήγησαν σε θάνατο, εμφανιστήκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αραλιταμίδε (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν παραρτώντες κινδύνους καρδιακής ή ισχαιμικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ισχαιμικής καρδιοπάθειας και ισχαιμικών διαταραχών των αγγείων του εγκεφάλου. Η διαχείριση παραρτώντων κινδύνων, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να βελτιστοποιείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα. **Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Το αραλιταμίδε είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ευρείας χρήσεως. Συνεπώς, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της θεραπείας με αραλιταμίδε. Η ταυτόχρονη χρήση του αραλιταμίδε με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστήριξη πολλών μεταβολικών ενζύμων ή διαταραχών θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα προσαρμογές της δόσης, βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συγχωρήγηση του αραλιταμίδε με βαρφαρίνη και κοσμηματικό αντιπηκτικό θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Erleada συγχωρήγεται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή η σενοκουμαρόλη), θα πρέπει επιπροσθέτως να παρακολουθείται ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Ίσχυος (INR). **Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής/ασταθούς στήθιας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμπτωματικής ανεπάρκειας της καρδιακής αντοχής, των αρτηριακών ή φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ., μείωση της μείζονα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων) ή των κλινικά σημαντικών κοιλιακών αρρυθμιών αποκλειστήκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλεία του αραλιταμίδε σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το Erleada υποστηριχθεί, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται για παραρτώντες κινδύνους όπως υπερηχοηλεκτροκαρδιογράμια, υπερηχοηλεκτροκαρδιογράμια ή άλλες καρδιομετρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις, εφόσον απαιτείται, μετά την έναρξη του Erleada, σύμφωνα με τις καθιερωμένες ουσιαστικές θεραπείας. **Η θεραπεία στήριξης ανδρόνιων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT:** Σε ασθενείς με ιστορικό ή παραρτώντες κινδύνους για παράταση του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την αναλογία οφέλους-κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κολπικών ταχυκαρδιών δικτυο ριτίδης (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Erleada. **Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN):** Αναφορές SJS/TEN μετά την κυκλοφορία, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα, έχουν παρατηρηθεί σε σύσχεση με τη θεραπεία με Erleada και η συχνότητα εμφάνισής είναι «μη γνωστή» (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ότι αναπτύσσονται, το Erleada θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή. Το Erleada δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε ασθενείς που παρουσίασαν SJS/TEN οποιοδήποτε στιγμή ενόσω λαμβάνουν Erleada και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Παράλληλη του προφίλ ασφαλείας:** 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 μείωση σωματικού βάρους (13%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένων κατάστημα (11%) και υποθυρεοειδισμό (8%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1 000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10 000 έως < 1/1 000), πολύ σπάνιες (< 1/10 000) και μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες	
Κατηγορία/Όργανο Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα εμφάνισης ^a
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές: υποθυρεοειδισμός ^b
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη πολύ συχνές: υπερηχοηλεκτροκαρδιογράμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές: δυσνοησία, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου/ή όχι συχνές: επιληπτική κρίση ^c (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
Καρδιακές διαταραχές	συχνές: ισχαιμική καρδιοπάθεια ^d μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: έμετος, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές: δερματικό εξάνθημα ^e συχνές: κνησμός, αλωπεκία μη γνωστές: σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^{f,g}

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές: κόπωση, αρθραλγία συχνές: μυϊκός σπασμός
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

¹ Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται βασίζονται στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών

² Περιλαμβάνεται υποθυρεοειδισμός, αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα, μειωμένη θυροξίνη, αυτονόητη θυρεοειδίτιδα, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη τριιωδοθυρονίνη

³ Περιλαμβάνεται παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρωση καρπιδίου, στένωση καρπιδίου, ημιπάρεση, βαθμωτό έμφρακτο, βαθμωτό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβωτικό εγκεφαλικό έμφρακτο, αγγειακή εγκεφαλοπάθεια, έμφρακτο παρεγκεφαλίδας, εγκεφαλικό έμφρακτο και εγκεφαλική ισχαιμία

⁴ Περιλαμβάνει δόγκωμα της γλώσσας

⁵ Περιλαμβάνει στήθαση, σπαστική σπλάγχξη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, όχι έμφραγμα του μυοκαρδίου, σπασμό στερναλίας, αρθρίτις, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, όχι στεφανιαίο σύνδρομο, αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας, δοκιμασία κοπώσεως μη φυσιολογική, αυξημένη τροπονίνη, ισχαιμία του μυοκαρδίου

⁶ Βλέπε «Δερματικό εξάνθημα» στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

⁷ Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

⁸ Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

⁹ Περιλαμβάνεται κάταγμα πλευράς, κάταγμα σφυαίου σπονδίου, σφυαλιστικό κάταγμα σπονδυλικής στήλης, κάταγμα σπονδυλικής στήλης, κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα ισχίου, κάταγμα βραχίονα οστού, κάταγμα θωρακικού σπονδίου, κάταγμα ώμου άκρου, κάταγμα ισχίου οστού, κάταγμα άκρου χείρας, κάταγμα ηβικού οστού, κάταγμα κοτύλης, κάταγμα αστραγάλου, σφυαλιστικό κάταγμα, κάταγμα πλευρικού χόνδρου, κάταγμα οστών του προσώπου, κάταγμα κάτω άκρου, οστεοπορωτικό κάταγμα, κάταγμα καρπού, αποσπαστικό κάταγμα, κάταγμα περόνης, κάταγμα κόκκυγα, κάταγμα πυελού, κάταγμα κερκίδας, κάταγμα στέρνου, κάταγμα από υπερβολική επίδραση, μετατραυματικό κάταγμα, κάταγμα αγγειακού σπονδίου, κάταγμα του αυχένα του μηριαίου οστού, κάταγμα κνήμης, Βλέπε παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: **Δερματικό εξάνθημα:** Το δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με το αραλιταμίδε περιγράφεται συνήθως ως κηλιδώδες ή κηλιδωπλακώδες. Στο δερματικό εξάνθημα περιλαμβάνεται εξάνθημα, κηλιδωπλακώδες εξάνθημα, γυναικωμένο εξάνθημα, κνίδωση, κνηριακά εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, πολυμορφο ερύθημα, πλακώδες εξάνθημα, σποφιλοειδές δερμάτιο, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, ερυθματώδες εξάνθημα, σταγμιαίο, φαρμακευτικό εξάνθημα, σταγμιαίο έκζεμα, φυκτανώδες εξάνθημα, φυκτανικές βλατίδες, πυρροειδές, διάβροχο του δέρματος, δερματίτιδα και κυστικό εξάνθημα. Ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικού εξανθήματος αναφέρθηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε. Βαθμού 3 δερματικά εξανθήματα (ορίστηκαν ως εκείνα που καλύπτον > 30% της επιφάνειας σώματος [BSA]) αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με αραλιταμίδε στο 6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ήταν 83 ημέρες. Στο 78% των ασθενών το εξάνθημα απεβίωσε, με διάμεσο χρόνο έως την αποδότηση 78 ημέρες. Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνονταν 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 προσαρμογή διακοπή της δόσης. Το δερματικό εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με αραλιταμίδε στο 7% των ασθενών που εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα. **Πίτσες και κατώματα:** Στη μελέτη ARN-509-003, κάταγμα αναφέρθηκε στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 6,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι μισοί ασθενείς είχαν πτώση μέσα σε διάστημα 7 ημερών πριν από το κάταγμα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Πίτσες αναφέρθηκαν στο 15,6% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε, έναντι 9,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Σε μία τυχαποιημένη μελέτη (SPARTAN) σε ασθενείς με nmCRPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανιστήκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αραλιταμίδε και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία τυχαποιημένη μελέτη (TITAN) σε ασθενείς με mHSPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανιστήκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 2 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν αραλιταμίδε και 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο απειώθηκαν λόγω ισχαιμικής καρδιοπάθειας (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στη μελέτη SPARTAN, με μία διάμεση έκθεση 3,92 μνην για το αραλιταμίδε και 11,5 μνην για το εικονικό φάρμακο, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανιστήκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραπάνω). Στη μελέτη TITAN, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου αναφέρθηκαν σε παρόμοια αναλογία στους ασθενείς στις ομάδες του αραλιταμίδε (1,5%) και του εικονικού φαρμάκου (1,5%). Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν αραλιταμίδε και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο απειώθηκαν λόγω ισχαιμικής διαταραχής των αγγείων του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Υποθυρεοειδισμός:** Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με βάση τις αξιολογήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από 4 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. **Υποθυρεοειδισμός εμφανιστήκε στο 30% των ασθενών που λαμβάναν ήδη θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς στο σκελός του αραλιταμίδε και στο 3% των ασθενών στο σκελός του εικονικού φαρμάκου.** Στους ασθενείς που δεν λαμβάναν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός εμφανιστήκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν αραλιταμίδε και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ή να προσαρμόζεται η δόση της. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΑΧΩΡΟΣ 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. **Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.** **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ / ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
F.C. TAB 60MG/TAB	Bx112 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 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

ZYTIGA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ZYTIGA επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg. **ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΗΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμιταρεπνόνης. Εξέχουν με γυαλί όδραση. Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 253,2 mg μονοϋδρική λακτόζη και 13,5 mg γαλακτικού οξέος. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μυαί, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία υδατοεπίλυσης σχήματος (20 mm μήκος, με 10 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη "AAT" στη μία πλευρά και την ένδειξη "500" στην άλλη πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το ZYTIGA ενδείκνυται σε συνδυασμό με προδρόνη ή προδρόνη/λιν. • η θεραπεία του νεοπλασματικού υψηλού κίνδυνου μεταστατικού αρθροπλαστικού καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία εστιασμένης ανδρογόνης (ADT) • η θεραπεία του μεταστατικού ανδρικού του ενδοκρινικού καρκίνου του προστάτη (mCRPC) σε ενήλικες άνδρες που είναι συμπτωματικοί ή πριν συμπτωμάτων μετά από αποτυχία της θεραπείας με ορμόνες ανδρογόνων, στους οποίους η χημειοθεραπείδα δεν ενδείκνυται λόγω κλινικά. • η θεραπεία του mCRPC σε ενήλικες άνδρες του οποίου η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπεία λόγω του πενήντα δεσδοξείλ. **Αντενδείξεις:** Υπερκαλιαιμία (κατάσταση υπό διαρκή υπόψη) ή σε κλίση από τα κάτω. - Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες. - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλέπε παράγραφο Έδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)). - Το ZYTIGA με προδρόνη ή προδρόνη/λιν αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Ra-223. **Εδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:** Το ZYTIGA με προδρόνη/λιν υπερτασικά, υποκαταθροή, καταθροή και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πενήντα αλταροπρεσιν. Το ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαταθροή και καταθροή ουρύν (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις, ενέργειες) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλταροπρεσινικών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17. Η αυχογρήνη ενός καρδιοπρεσινικού καταθροίλει την ήλη της φλοισομερεντοπρίνου ορμόνης (ACTH), οδηγώντας σε μείωση της επίλυσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων η υποκείμενη ιατρική κατάσταση μπορεί να διακυβεύεται από τις αυχογρήνες στην αρτηριακή πίεση, την υποκαταθροή (π.χ. σε όσους λαμβάνουν καρδιακές γλυκοσίδες), ή την καταθροή ουρύν (π.χ. σε όσους πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή ή εσθιασμένη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κολιακή αρρυθμία και των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία). Το ZYTIGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3, οι οποίες διεξήχθησαν με το ZYTIGA αποκλειστικά σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, όπως τεκμηριώθηκε από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο, τους προηγούμενους 6 μήνες, σοβαρή ή εσθιασμένη ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II ή IV κατά NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας I έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή κλάση εξέλιξης <50%. Στις μελέτες 3011 και 302, εξαρτημένοι οι ασθενείς με κολιακή μαρμαρική, ή ή με καρδιακή αρρυθμία που απαιτούσε ιατρική θεραπεία. Η οσολεία σε ασθενείς με κλάση εξέλιξης καρδιακής κλινικής (LVEF) < 50% ή ή με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA (στις μελέτες 3011 και 302) δεν τεκμηριώθηκε (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις, ενέργειες). Πριν από τη θεραπεία ασθενών με σημαντικό κίνδυνο για αμφοτερόπλη καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή καρδιακή ανεπάρκεια όπως ισχυμική καρδιοπάθεια), εξετάστε το ενδεχόμενο να γίνει αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα). Πριν από τη θεραπεία με ZYTIGA, πρέπει να αντιμετωπιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιηθεί η καρδιακή λειτουργία. Η υπέρταση, η υποκαταθροή και η καταθροή ουρύν πρέπει να διαβιβάζονται και να ελεγχονται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση, η επίλυση καλίου στον ορό, η καταθροή ουρύν (αυξήτηση βάρους, πρήξιμο οίδημα), και άλλες σημεία και συμπτώματα της αμφοτερόπλης καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες, έπειτα σε μηνιαία βάση και να διαβιβάζονται οι αναγνώσεις. Παράσταση του διαστήματος 07 ή εάν παρατηρηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποκαταθροή σε συνδυασμό με τη θεραπεία με ZYTIGA. Ακαθολή στην καρδιακή λειτουργία όπως ενδείκνυται κλινικά, εγκαταστήστε την κατάλληλη διαχείριση και εξετάστε το ενδεχόμενο της διακοπής αυτής της θεραπείας εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση στην καρδιακή λειτουργία. **Χημειοθεραπεία και παθητική δυσλειτουργία:** Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σημειώθηκαν σημαντικές αυχογρήνες, στα πρώτα 2 χρόνια, οι οποίες οδηγούσαν στην διακοπή της θεραπείας ή σε τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις, ενέργειες). Τα επίπεδα τρανσαμινάσης πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κάθε μήνα στη συνέχεια. Αν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, πρέπει να μετρηθούν οι δείκτες οι τρανσαμινάσες. Αν η ALT ή η AST αυξηθεί, αποκαθιστούν σιγή, πύνα από το πενήνταδύο του ULN, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η επαναεπαρτία μπορεί να ξεκινήσει μόνο αν οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και με μεμμένο επίπεδο δόσης. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή η AST > 20 φορές υψηλότερη από το ULN) αποκαθιστούν σιγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν τη θεραπεία σε νέο. Οι ασθενείς με ενεργό ή χαμηλότερη οξεία ηπατική ανεπάρκεια από τις κλινικές δοκιμές, εμειχόμεν δεν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία να υποστηρίξουν τη χρήση του ZYTIGA στον πληθυσμό αυτόν. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική οσολεία και αποτελεσματικότητα πολλών άλλων οξείων αμφοτερεπνόνης, όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh). Η χρήση του ZYTIGA πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτριο ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σφαιρά να ανατρεφεί τον πιθανό κίνδυνο. Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Υπάρχουν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και κεραυνόθυλα ηπατίτιδας, ορισμένες με θανατοφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις, ενέργειες). **Αυτοάνοση κοσμοπρεσινική και κλινική στερεοποίηση κοσμοπρεσινικής:** Σύνισια προκύπτει και παρακολουθείτε σε περίπτωση φλοισομερεντοπρίνης ανεπάρκειας, αν οι ασθενείς αποκαθιστούν από την προδρόνη ή προδρόνη/λιν, αν το ZYTIGA αναγορεύεται μετά από την αποχώρηση των καρδιοπρεσινικών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα στερεοποίησης αλταροπρεσινικών (βλέπε παράγραφο, παραπάνω). Σε ασθενείς υπό προδρόνη ή προδρόνη/λιν που βιώνουν μη συνήθη/επηρεάζον κατάσταση, μπορεί να ενδεικνύεται αυξημένη δόση καρδιοπρεσινικών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την στερεοποίηση κατάσταση. **Οξεία υποκαταθροή:** Μείωση της οξείας υποκαταθροή μπορεί να εμφανιστεί σε άνδρες με μεταστατικό προγραμματικό καρκίνο του προστάτη. Η χρήση του ZYTIGA σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυχθεί στην επίδραση. Παρουσιάζονται αυχογρήνες σε ασθενείς που έχουν προηγούμενες ή/και θεραπεία με στεροειδή και/ή τον κίνδυνο να υποκαταθροή. Η χρήση του ZYTIGA μπορεί να αυχθεί στην υποκαταθροή, ο οποίος πρέπει να μετράται συχνά τα επίπεδα του οξόγρου στο αίμα σε ασθενείς με αυχογρήνες. **Υποκαταθροή:** Όταν αναγορεύεται περπαιτός υποκαταθροή στον το ZYTIGA με προδρόνη/προδρόνη/λιν χορηγείται σε ασθενείς με προπρόσφατο διάβητη που λαμβάνουν μετακίνη ή ινσουλίνη, ο οποίος τα επίπεδα του οξόγρου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με διάβητη. **Χρήση με χημειοθεραπεία:** Η οσολεία και η αποτελεσματικότητα της ταυτοχρόνης χορηγίας του ZYTIGA με χημειοθεραπεία πρέπει δεν έχουν τεκμηριωθεί. **Διασύνθεση σε έδραση:** Από το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνιο κληρονομικό πρόβλημα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γαλακτικής - γαλακτοζή σε πρέπει να πάρουν από το φάρμακο. Από το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 27 mg (1,17 mmol) νατρίου ανά δόση των δύο δισκίων, που αντιστοιχεί με 1,35% της ανατομικής από τον ΠΟΤ μέγιστης ποσότητας: πρόσληψη 2 g νατρίου μέσα διατροφής, για έναν ενήλικα. **Πρόσφατο έμφραγμα:** Αναμια και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη υπερκαταβληθέντων εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ZYTIGA. **Επιδράσεις στους σεξουαλικούς μύες:** Όταν αναγορεύεται περπαιτός μυστοσύνθε και ραβδομυόλυση σε ασθενείς που έδραβ θεραπεία με ZYTIGA. Οι περπαιτός περπαιτός εμφάνιση εντός των πρώτων 6 τμήνων της θεραπείας και αποκαταστήθηκαν μετά τη διακοπή του ZYTIGA. Σύνισια προοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι συνδύονται με μυστοσύνθε/ραβδομυόλυση. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αποσυνθέτουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου μεμμένης έκδοσης στην αμφοτερεπνόνη, εκτός εάν δεν υπάρχει ανεπάρκεια θεραπεία. **Συνδυασμός αμφοτερεπνόνης και προδρόνη/προδρόνη/λιν με Ra-223:** Η μελέτη με αμφοτερεπνόνη και προδρόνη/προδρόνη/λιν σε συνδυασμό με Ra-223 αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις) λόγω ενός αυξημένου κινδύνου καταθροή και μίας τόσης για κλινική θνητότητα μεταξύ των συμπτωμάτων ή της πλήρης συμπτωμάτων αναστολής με καρκίνο του προστάτη, όπως παρατηρήθηκε σε ασθενείς δοκιμής. Σύνισια η αμφοτερεπνόνη σε επακόλουθη θεραπεία με Ra-223 να μην είναι για το σύνολο των 5 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του ZYTIGA σε συνδυασμό με αμφοτερεπνόνη/προδρόνη/λιν. **Αντενδείξεις ενέργειες:** **Εξέλιξη του ποσού οσολείας:** Σε μία οσολεία ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο των μελετών Φάσης 3 με το ZYTIGA, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ≥ 10% των ασθενών ήταν περιφερικό οίδημα, υποκαταθροή, υπέρταση, ουρολιθίαση και αυχόμενη αμφοτερεπνόνη της οσολείας και / ή αυχόμενη ασπαρτική αμφοτερεπνόνη. Άλλες ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιακές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, κατάρτητα και αλλεργική κνηροδίαση. Το ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαταθροή και καταθροή ουρύν ως φαρμακοδυναμική συνέπεια του μηχανισμού δράσης. Σε μελέτες Φάσης 3, οι ανεπιθύμητες αλταροπρεσινικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συνήθως στους ασθενείς που έδραβ θεραπεία με οξική αμιταρεπνόνη σε σχέση με τους ασθενείς που έδραβ θεραπεία με εκνοκό φάρμακο: υποκαταθροή 18% έναντι 9%, υπέρταση 22% έναντι 16% και καταθροή ουρύν (περιφερικό οίδημα) 23% έναντι 17%, αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έδραβ θεραπεία με οξική αμφοτερεπνόνη έναντι των ασθενών που έδραβ θεραπεία με εκνοκό φάρμακο: παρατηρήθηκε υποκαταθροή 18% έναντι 9% και 4 κατά CTCAE (ένδοξο 4.0) στο 6% έναντι 1%, υπέρταση Βαθμίου 3 και 4 κατά CTCAE (ένδοξο 4.0) παρατηρήθηκε στο 7% έναντι 5% και καταθροή ουρύν (περιφερικό οίδημα) Βαθμίου 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 1% έναντι 1% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αλταροπρεσινικές ανεπιθύμητες (ήταν γενικά δύσκολο να αντιμετωπιστούν ιατρικά με επιτυχία. Η ταυτοχρόνη χορήγηση καρδιοπρεσινικών μείωνι την επίλυση και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο Έδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Δύο των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πύνα:** Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προγραμματικό καρκίνο του προστάτη που χρησιμοποιούνταν ανάλογο LHfH ή έναν υποβλήθηκε προηγούμενως σε ορμονική, το ZYTIGA χορηγήθηκε σε έναν 1 000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χορηγία δύο προδρόνη/λιν ή προδρόνη/λιν (5 ή 10 mg ημερησίως, ανάλογες της έκδοσης). Η ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναφέρονται στα ανελεία ανά κατηγορία αυχογρήτων. Οι κατηγορίες αυχογρήτων ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), ή συχνές (> 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (< 1/10000 έως < 1/100), πολύ σπάνιες (< 1/10000) και μη γνωστές (ή αυχογρήτων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Ενότι κάθε ομάδα αυχογρήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος	
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες και αυχογρήτα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές: ουρολιθίαση σπάνιες: σπληνίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές: ανοσοκατασταλτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	όχι συχνές: υπερπαραθυρεοειδής ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης	πολύ συχνές: υποκαταθροή σπάνιες: υπερπυρελική κρίση
Καρδιακές διαταραχές	σπάνιες: καρδιακή ανεπάρκεια*, στήθαγχη, κολιακή μαρμαρική, ταχυκαρδία όχι συχνές: άλλες αρρυθμίες μη γνωστές: έμφραγμα του μυοκαρδίου, πάρεση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο Έδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	σπάνιες: αλλεργική κνηροδίαση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια σπάνιες: δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές: αυχόμενη αμφοτερεπνόνη της οσολείας και / ή αυχόμενη ασπαρτική αμφοτερεπνόνη σπάνιες: ηπατίτιδα κεραυνόθυλα, οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	σπάνιες: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές: μυστοσύνθε, ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	σπάνιες: αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορηγίας	πολύ συχνές: περιφερικό οίδημα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	σπάνιες: κατάρτητα**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Βαθμίου 3 κατά CTCAE (ένδοξο 4.0) είναι παρατηρήσιμες σε ασθενείς που έδραβ θεραπεία με οξική αμφοτερεπνόνη: υποκαταθροή 5%, ουρολιθίαση 2%, αυχόμενη αμφοτερεπνόνη της οσολείας και / ή αυχόμενη ασπαρτική αμφοτερεπνόνη 4%, υπέρταση 6%, κατάρτητα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολιακή μαρμαρική, 1% το κάθαρμα. Υπερπυρελική κρίση και στήθαγχη Βαθμίου 3 κατά CTCAE (ένδοξο 4.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών/ουρολιθίαση, αυχόμενη αμφοτερεπνόνη της οσολείας και / ή αυχόμενη ασπαρτική αμφοτερεπνόνη, υποκαταθροή, καρδιακή ανεπάρκεια κολιακή μαρμαρική και κατάρτητα Βαθμίου 4 κατά CTCAE (ένδοξο 4.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών. Υψηλότερη αυχογρήτων εμφάνιση υπέρτασης και υποκαταθροή παρατηρήθηκε στον ορμονοθεραπευτικό πληθυσμό (μελέτη 3011). Πιθανότητα αναγορεύεται στο 36,7% των ασθενών στον ορμονοθεραπευτικό πληθυσμό (μελέτη 3011) σφαιρική με 11,8% και 20,2% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα. Υποκαταθροή παρατηρήθηκε στο 26,4% των ασθενών στον ορμονοθεραπευτικό πληθυσμό (μελέτη 3011) σφαιρική με 19,2% και 14,9% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα. Η αυχογρήτων εμφάνιση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην υποομάδα ασθενών με επίπεδο απόδοσης κατά την έναρξη της μελέτης ECOG 0 και επίσης σε ηθωμωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών). **Παραπάνω επιβεβαιώθηκαν ανεπιθύμητες ενεργειές: Καρδιαγγειακές αντιδράσεις:** Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 αποκάλυψαν τη σημαντική αυχογρήτων με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία τεκμηριώθηκε από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο στα τελευταία 6 μήνες, σοβαρή ή εσθιασμένη, ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας I έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή με μέτριο καρδιακό κλάση εξέλιξης < 50%. Όσο οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (τόσο οι ασθενείς που έδραβ ενεργό φάρμακο όσο και αυτοί που έδραβ εκνοκό φάρμακο) έδραβ παράλληλη θεραπεία στήθαγχης ανδρογόνων, κυρίως με τη χρήση αναλόγων της LHfH, η οποία έχει σχετιστεί με διάβητη, εμφάνιση του μυοκαρδίου, σχετικό εγκεφαλικό επεισόδιο και αμφοτερεπνόνη. Η επίλυση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική αμφοτερεπνόνη έναντι ασθενών που λαμβάνουν εκνοκό φάρμακο ήταν ως εξής: κολιακή μαρμαρική 2,6% έναντι 2,0%, ταχυκαρδία 1,9% έναντι 1,0%, υπέρταση 1,7% έναντι 0,8%, καρδιακή ανεπάρκεια 0,7% έναντι 0,2%, και αρρυθμία 0,1% έναντι 0,5%. **Αντενδείξεις:** Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με αυχόμενη ALT και άλλα γλυκοπρωτεΐνη σε ασθενείς που έδραβ θεραπεία με οξική αμφοτερεπνόνη. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, η ηπατοτοξικότητα Βαθμίου 3 και 4 (π.χ. αυχόμενη ALT ή η AST > 5 x ULN, αυχόμενη γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN) αναφέρθηκαν στο 6% μεταξύ των ασθενών που έδραβ οξική αμφοτερεπνόνη, συνδυασμένη με τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στις μελέτες 3011, η ηπατοτοξικότητα Βαθμίου 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 8,4% των ασθενών που έδραβ θεραπεία με ZYTIGA. Άλλα ασθενείς που λαμβάνουν ZYTIGA έδραβ λόγω ηπατοτοξικότητας, δύο είναι παρατηρήσιμες Βαθμίου 2, έξι είναι παρατηρήσιμες Βαθμίου 3 και δύο είναι παρατηρήσιμες Βαθμίου 4. Κανόνες ασθενής δεν πέθανε στην μελέτη 3011 λόγω ηπατοτοξικότητας. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι ασθενείς με αυχόμενη ALT ή η AST κατά την έναρξη της μελέτης ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν αυχόμενες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Όταν παρατηρήθηκαν αυχόμενες τιμές της ALT είτε της AST > 5 x ULN ή αυχόμενες τιμές γλυκοπρωτεΐνης > 3 x ULN, η χορήγηση οξικής αμφοτερεπνόνης διακόπη προοραφ ή οριστικά. Σε δύο περπαιτός, σημειώθηκαν σημαντικές αυχογρήτες στις τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο Έδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Οι δύο αυτοί ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν αυχογρήτες ALT ή η AST 15 έως 40 x ULN και αυχογρήτες στις τιμές της γλυκοπρωτεΐνης 2 έως 6 x ULN. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ορμονοθεραπείας και στους δύο ασθενείς και ο ένας ασθενής αναγύη τη θεραπεία λόγω να επανεμφανιστούν αυχογρήτες. Στις μελέτες 301 και 302, παρατηρήθηκαν αυχογρήτες Βαθμίου 3 ή 4 στην ALT ή την AST σε 35 (6,5%) ασθενείς που έδραβ θεραπεία με οξική αμφοτερεπνόνη. Οι αυχογρήτες η αμφοτερεπνόνης αποκαταστήθηκαν σε όλους, εκτός από 3 ασθενείς (2 με νέες/πολλές μεταστάσεις, στο ήπαρ και 1 με αυχογρήτων AST περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση οξικής αμφοτερεπνόνης). Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, η ηπατοτοξικότητα Βαθμίου 3 και 4 (π.χ. αυχόμενη ALT ή η AST > 5 x ULN ή φυσιολογική ηπατική λειτουργία αναγορεύεται στο 1,1% των ασθενών που λαμβάνουν εκνοκό φάρμακο) και στο 0,6% των ασθενών που λαμβάνουν εκνοκό φάρμακο. Δεν αναγορεύεται δύσκολα αυχόμενες ηπατοτοξικότητες. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή η AST > 2,5 x ULN, γλυκοπρωτεΐνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή αμφοτερεπνόνη ηπατική ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στις κλινικές δοκιμές, οι κλινικές ηπατοτοξικότητες μετρήθηκαν από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή αμφοτερεπνόνη αυχογρήτων στους άδεις της ηπατικής λειτουργίας. Στις δοκιμές 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT ή

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 εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα κατά την προγραμματισμένη κυτταρική θανάτωση-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλυσίδα στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήλης Κινέζικου κριτικού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαμυγές έως ελαφρώς ιβήδον, όχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 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** **Ινσουλιναιμία** Προκειμένου να βελτιωθεί η ινσουλιναιμία των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παράγραφος για χορήγηση/μόνο φάρμακο πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Αξολόγηση της έκκρασης του PD-1** Κατά την αξολόγηση της έκκρασης 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 κορτικοστεροイドών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικό σύστημα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροϊδών. Με τη βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να γίνει έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροϊδού και να συνεχιστεί να διατίθεται τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τη περιορισμένη δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροϊδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επανεκκίνηση του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η σχετιζόμενη ενέργεια υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροϊδού έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg predνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελεγχθούν με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενη 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 κορτικοστεροϊδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς βαθμούς ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως predνιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε βαθμούς 2 πνευμονίτιδας και οριστική διακοπή του σε βαθμούς 3. Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα βαθμού 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 κορτικοστεροϊδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς βαθμούς ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως predνιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε βαθμούς 2 κοιλίτιδας και οριστική διακοπή του σε βαθμούς 4 ή σε υποτροπιάζουσα βαθμού 3 κοιλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διήθησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. **Σχετιζόμενη 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 (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδεικνύεται με βάση την κλινική αξολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροϊδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε βαθμούς 2 συμβατάς] και 1-2 mg/kg/ημερησίως [σε βαθμούς ≥ 3 συμβατάς]) predνιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενη 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 κορτικοστεροϊδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς βαθμούς ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως predνιζόνης 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 βαθμούς 2 και οριστική διακοπή του σε βαθμούς 3 ή σε βαθμούς 4 νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές** Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκτικής αντανάκλασης, της υποθυροειδούς του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής ketoacidosis, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές. Έχει αναφερθεί επιπεφυκτική αντανάκλαση (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 επιπεφυκτικής αντανάκλασης και υποθυροειδούς (συμπεριλαμβανομένου του υποσιτισμού) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροϊδών για τη θεραπεία της επιπεφυκτικής αντανάκλασης καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδεικνύεται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε βαθμούς 2 επιπεφυκτική αντανάκλαση ή σε υποτροπιάζουσα μέχρι επιτευχθεί έλεγχος του συμβατάς με ορμονική υποκατάσταση. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε βαθμούς 3 ή 4 επιπεφυκτική αντανάκλαση ή συμπτωματική υποθυροειδής. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροϊδού, εάν χρειαστεί (βλ. παράγραφο 4.2). 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 βαθμούς ≥ 3 υπεργλυκαιμία ή ketoacidosis μέχρι επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρεται πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών 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 αξολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροϊδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε βαθμούς ≤ 1 . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελεγχθούν ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με βαθμούς 3 ή βαθμούς 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώθηκαν σε βαθμούς 2 ή χαμηλότερο και ελεγχθούν με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδεικνύονται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροϊδού, εάν χρειαστεί. Αλλίως 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 σχετιζόμενης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε βαθμούς 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρηση τους σε βαθμούς ≤ 1 ή οριστική διακοπή σε βαθμούς 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροϊδή (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 οι ασθενείς θα πρέπει να παραμεινούν σε εξειδικευμένη μονάδα για αξολόγηση 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 επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοεπιθετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. **Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό 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: ραγοειδίτιδα, αερθιτίδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσθενικό σύνδρομο, αιμοφιλική αναιμία, σαρκοειδίτιδα, εγκαυλάτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, γαστρίτιδα και μη λοιμώδης κοιλίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της σχετιζόμενης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε βαθμούς 2 συμβατάς και χορήγηση κορτικοστεροϊδών. Μπορεί να γίνει επανεκκίνηση του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροϊδού έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg predνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε βαθμούς 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκαυλάτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενες με μετασχηματισμό ανεπιθύμητης ενέργειας** Απορρίπτονται συμπτώματα οργάνου ΣΤΙ φάση που έπεται της χορήγησης όξινων κυκλοφορικών αναφέρεται απορρίπτονται συμπτώματα οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απορρίψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξεταστεί η σχέση οφελούς της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCAT) Αλλογενής HSCAT μετά από αγωγή με pembrolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του έμφυτου (GVHD) και φλεβοοσφαιρικής παροπαθίας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCAT μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως τότε καταστάσεις διατίθενται περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCAT και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HSCAT πριν από αγωγή με pembrolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCAT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης 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 HSCAT. **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 βαθμούς 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 βαθμούς 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προεμφανιστικής αγωγής με αντινιτροτικό και αντιισταμινικό φάρμακο μπορεί να εξεταστεί. **Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** Το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξειδικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). **Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρόνιου pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίωμα του ουροθελίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε platinum** 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 καρκίωμα 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 πρώιμους θανάτους ήταν η τάχως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με platinum και η ηπατικές μεταστάσεις. **Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίωμα του ουροθελίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε cisplatin και των οποίων οι όγκοι εκκράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10** Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλαμβάνουν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καθοριστική, 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 μπορείς(αν) να ταυτοποιηθεί(ού) συγκεκριμένη(ές) παράμετρο(ς) που να σχετίζε(ι)ται(νται) με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστέρησης έναρξης της επίδρασης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίωμα του ουροθελίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καθοριστική, Η KEYNOTE-052 συμπεριλάμβανε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα ταυτοποίησης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευαθεστεύστες 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-οφελούς σε εξειδικευμένη βάση. **Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) Γενικά**, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αναντικατάστης τη συμβολή κινδύνου από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab έναντι χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διατήσεων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι 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 καρκίωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) Γενικά**, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αναντικατάστης τη συμβολή κινδύνου από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διατήσεων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίωμα κεφαλής

και τραχύλου εκ πλακιδίων κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). *Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα* Παραρτήθηκε μία τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα δεδομένα ασφαλείας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα. *Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως ανηλπίς πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)* Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αύξησης 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 φάρμακα ενόψει θα πρέπει να ελεγχθούν πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξιστάται 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 αναφερθεί στην ΠΧΠ του axitinib). *Χρήση του pembrolizumab ως ανηλπίς πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/MLHMM ορθοκολικό καρκίνο (CRC)* Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβάματα συνολικής επίπτωσης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβιωσης με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1). Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων των καρκινώσεων του ουροθελίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λήψη HIV, με λήψη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοσο νόσο, με διάδοση πνευμονοπάθειας, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με ιστορικό σοβαρής υπερτασικής κρίσης σε άλλο μονοκλωνικό αντισώμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκατασταλής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιοδήποτε Βαθμό 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή > 10 mg/ημέρας/ημέρας πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκαν να θεραπευθούν τη λήψη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετώπιστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη > 1.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χοληρυθρίνη > 1.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST > 2.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με ορθολογικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προεκτιμώμενης εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου. *Κάρτα προειδοποίησης του ασθενή* Όλοι οι γιατροί που συναγορεύουν τον KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις πληροφορίες στον Γιστρο και στην Οπτική Διαχείριση. Ο γιατρός που το συναγορεύει πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή ή κάποιο προσδιορισμένο του ασθενή με κάθε συναγορεύση. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** *Περίληψη 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 αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. *Pembrolizumab ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)* Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπείας, 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 πλακιδίων κυττάρων (HNSCC), ορθοκολικό καρκίνο (CRC), ενδομητρίου, γαστρικό, λεπτό έντερο, χοληφόρο, γαστροεσophageal καρκίνο ή ως επικουρική θεραπεία του RCC σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάσπατος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7.9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 39 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κούπωση (32%), διάρροια (22%), και ναυτία (21%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (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=1.480) και 24,2% όλων των Βαθμών και 6,4% στους Βαθμούς 3-5 ως θεραπείας μεταστατικής νόσου (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, αναφέρεται στην ΠΧΠ των αντίστοιχων παραγόντων της συνδυαστικής αγωγής πριν την έναρξη της θεραπείας. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 2.033 ασθενείς με NSCLC, HNSCC, καρκίνωμα του οισοφάγου ή TNBC που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (52%), ναυτία (52%), κούπωση (37%), δυσκολιότητα (34%), ουδετεροπενία (33%), διάρροια (32%), μειωμένη όρεξη (30%) και έμετος (28%). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 67% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66% για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 84% για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab και σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου ήταν 86% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 83% για τη χημειοθεραπεία μόνο και σε ασθενείς με TNBC ήταν 78% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 74% για τη χημειοθεραπεία μόνο. *Pembrolizumab σε συνδυασμό με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (TKI) (βλ. παράγραφο 4.2)* Όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, αναφέρεται στην ΠΧΠ του axitinib ή του lenvatinib πριν την έναρξη της αγωγής. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το lenvatinib που σχετίζονται με το προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), δείτε την ΠΧΠ του Kispilry και για το προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), δείτε την ΠΧΠ του Lenvima. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το axitinib για αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων δείτε επίσης την παράγραφο 4.4. Η ασφάλεια 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%), κούπωση (41%), μειωμένη όρεξη (40%), ναυτία (40%), αρθραλγία (30%), έμετος (28%), μειωμένο βάρος (28%), δυσφαγία (28%), κοιλιακό άλγος (28%), πρωτεϊνουρία (27%), σύνδρομο πάλμο-πτερυγίας ερυθροδυσαισθησίας (26%), εξάνθημα (26%), στασιμότητα (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 αγωγή 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. *Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρονται 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 $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ 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 παράγοντες θεραπείας συνδυασμού χορηγούμενου μόνοι τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρονται σε κλινικές μελέτες με θεραπεία συνδυασμού. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθεί στην ΠΧΠ 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
Λοιμώξεις και παρασώψεις			
Πολύ συχνές		πνευμονία	ουρολοιμώξη
Συχνές	πνευμονία		πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία	αναιμία
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία	ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία
Σπάνιες	ανοσοποιητική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αμυγής απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοανοκυτταρική λεμφοστοκτικότητα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a
Όχι συχνές	σαρκοειδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγογίας οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^b	υποθυρεοειδισμός	υποθυρεοειδισμός
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός ^c	επιπνευφριδική αντέδραση ^a , υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα ^d
Όχι συχνές	επιπνευφριδική αντέδραση ^a , υποφωσφίτιδα ^b , θυρεοειδίτιδα ^d	επιπνευφριδική αντέδραση ^a , υποφωσφίτιδα ^b , θυρεοειδίτιδα ^d	υποφωσφίτιδα ^b
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία	υπονατρίαιμία, υποασβεσταιμία	υπονατρίαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία
Όχι συχνές	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^e	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^e
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές		αϋπνία	

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

Όχι ουχίες	αυμάλωση αυήμνη	αυμάλωση αυήμνη	
------------	-----------------	-----------------	--

Όι αυήμνηες τών ανευήμνητων ενεργειών με τω παρυσήζονται στν Πλνκα 2 μτρεί να μν απδιδνται πλήρως μόντ στν pembrolizumab, αλλά μτρεί να περιλβάνυντ τν συμβολή τν υποεκείμνης νδστυ ή άλλων φαρμακευτικών πρσώτων με τω χρστυπνννται ως συνδυαστική αυήμνη.

ΤΜΕ βάσει ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανόμενων των βροδωαυρρήμντων, των τω χαυρρρήμντων.

Οι απκλάνη όρν αντρωπομωτων μν αμία ερώτηση συμβαρύνων τω περιγρήνυν πρσπεσώ μν ιατρική κατάσταση πρ ά ένα μεμονωμένο συμβάν:

α. εχέζμνη με τν έγχυση αντήραση (υπερυσσισήρα σε φάρμακ, αναφυλακτική αντήραση, αναφυλακτική αντήραση, υπερυσσισήρα, εχέζμνη με τν έγχυση αντήραση υπερυσσισήρας και συνδωρό απελευθέρωσης κυτταρικών β. υποθερυσσισήρας (μυρήμνη) γ. υπερθερυσσισήρας (νδστυ τω Basedon) δ. μωσφιδία (υποσφωμωσύνες, λεμφοκυτταρική υποσφωμνία) ε. θυρεοειδία (αυτδσση θυρεοειδία, διαταραχή τω θυρεοειδός και θυρεοειδία όρν) ζ. επνερνερνική αντεράκεια (νδστυ Addison, όρτα φλοιστηνερνερνική αντεράκεια, δευτεροπαθή αντεράκεια τω φλοιστν των επνερνερνών) η. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετωση) θ. μωσθενικό συνδωρό (μωσθενία gravis, συμπεριλαμβανόμενης τής παρδσνσης) ι. συνδωρό Guillain-Barré (ιδιωνή νευροπάθεια και απομυελνντική πολυνευροπάθεια) κ. εγκεφαλίαια (αυτδσση εγκεφαλίαια, μν λωμώδης εγκεφαλίαια) λ. μελμεία (εγκάρσια μελμεία) μ. δσπημννία (μηνγννία) ν. λωμώδης μηνγννία) ν. γαρδσβία (χωρσμφλνρσνεία, ίριδα και πρδσκολμεία) ζ. μωκαρδίαια (αυτδσση μωκαρδίαια) α. αυγνεία (αυγνεία τω κεντρικού νερνικού συστήματος, αορίαια, γναγντοκυτταρική αορίαια) π. πνευμονία (βίδωση πνευμονοπάθεια, οργανική πνευμονία, επταγμένη από τν ανσποστική πνευμονία) ρ. κολιακό άλγος (κολιακή δυσφορία, άλγος άνω κολιακής χώρας και άλγος κάτω κολιακής χώρας) σ. κολίδια (μικρσσκοπική κολίδια, εντερικολίδια, αμορροακή εντερικολίδια, αυτδσση κολίδια και επταγμένη από τν ανσποστική εντερικολίδια) τ. παγκρεατίαια (αυτδσση παγκρεατίαια, παγκρεατίαια όρτα και επταγμένη από τν ανσποστική παγκρεατίαια) υ. γαστρνερνική εζέκωση (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος) φ. ηπατίαια (αυτδσση ηπατίαια, επταγμένη από τν ανσποστική ηπατίαια, επταγμένη από άσφακτ ηπατική βλάβη ή όρτα ηπατίαια) χ. κντσή (κντσή, κντσή βλαπδσδή και κντσή γεννητικών όργων) ψ. εζήνθια (ερυθμωσύνες εζήνθια, εζήνθια θυλακώδης, εζήνθια κνλνδωδης, εζήνθια, κηλδοβαπδωδης, εζήνθια βλαπδωδης, εζήνθια κντρωδης, εζήνθια φυλκτανώδης και εζήνθια γεννητικών όργων) ω. σφωρές δερματίτις αντήρασης (γεννικωμένη αποφυλκωδιστική δερματίαια, αποφυλκωδιστική εζήνθια, πύμνηγα και βαθού ≥ 3 τν ακλδωδων: όρτα εμπτρεί απελευθέρωση δερμωτων, μώλωτς, έλκος κατακλνδης, δερματίαια πυρρολυγής, αποφυλκωδιστική δερματίαια, μωσασαμωδιστική δερματίαια, φαρμακευτική εζήνθια, πολύμωρμ εζήνθια, ίκτερος, αμώδς λελγνής, αμώδς λελγνής τω στήθος, πνευμονικές κντρώς, κντρώς γεννητικών όργων, εζήνθια ενδνμωσύνες εζήνθια, κηλδοβαπδωδης, εζήνθια, κντρωδης εζήνθια, εζήνθια φυλκτανώδης, βλάβη δερματος, κντσή δερματος και τωκό εζήνθια δερματος) α. κελή (αποκρωμωσύνες δερματος, υποκρωμωσύνες δερματος και υποκρωμωσύνες βλεφάρων) αβ. λελγνδής κρπώση (αμώδς λελγνής και ακλνρνωσύνες λελγνής) αγ. μωσκελτική πόνος (μωσκελτική δυσανεξία, αρθρική, μωσκελτική διακυμμία, μωσκελτικός πόνος τω δωκάρα και ραβδωρόν) αδ. μωσκήλια (μωαλία, μωσκήλια, νερνική μωσκήλια, ρεματική μωσκήλια και ραβδωμωσύνη) αε. αρθρίαια (αίθμια αρθρσση, πολυαρθρίαια και εζέμωα άρρσση) αζ. νευροβηλδία (νευνίαια, μελμεία και άλγος νέντνα) αι. νερνία (αυτδσση νερνία, άλγος νερνία τν υποφωρών σκληρώνων και νερνική αντεράκεια, όρτα νερνική αντεράκεια ή όρτα νερνική βλάβη με ενδνλές νερνικές, νερνικό συνδωρό, απερνερννεργία και μεβαννίαιες απερνερννεργία) αιθ. οίδημα (περνερκό οίδημα, γεννικωμένο οίδημα, υπερδρσμήση με υγρά, κατακρήνη υγρών, οίδημα βλεφάρων και οίδημα χελών, οίδημα πρσστυ, εντοπισμένο οίδημα και περικρυνικό οίδημα) Περιγρήνη επτελέμνηες ανευήμνητων ενεργειών Τα δεδομένα από τς ακλδωδης εχέζμνης με τν ανσποστική ανευήμνητες ενεργείες βασίζυντ σε ασθενείς οι οποίοι έλβαντ τν ανσποστική σε τέλειες δόσεις (2 mg/kg ΒΕ κδς 3 εβδομάδες, 10 mg/kg ΒΕ κδς 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κδς 3 εβδομάδες) σε κλνικές μελέτες (βλ. παράρωρο 5.1). Οι κατευθυντήριες όδηγες να τν ανμπτύση αυτών των ανευήμνητων ενεργειών περιγρήνυντ τν παράρωρο 4.4. **Εχέζμνη με τν ανσποστική ανευήμνητες ενεργείες (βλ. παράρωρο 4.4)** Εχέζμνη με τν ανσποστική πνευμονία Πνευμονία εμφανίστηκε σε 314 (4.4 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 138 (1.9 %), σε 80 (11.1 %), σε 19 (0.3 %) και σε 9 (0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής πνευμονίας ήταν 3.7 μνές (έως 2 ημρες έως 27.2 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 2.0 μνές (έως 1 ημρά έως 51.0 μνές). Η πνευμονία εμφανίστηκε τω σγύν σε ασθενείς με ιστορικό προγρήμνης ακνιβαλός στν θωράκα (8.1 %) σε σχέση με ασθενείς τω δεν έλβαντ προγρήμνη ακνιβαλός στν θωράκα (4.1 %). Η πνευμονία δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 129 (1.8 %) ασθενείς. Η πνευμονία υποχώρησε σε 188 ασθενείς, στους 6 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονία εμφανίστηκε σε 160 (5.7 %), συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 62 (2.2 %), σε 47 (1.7 %), σε 14 (0.5 %) και σε 10 (0.4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC με ιστορικό προγρήμνης ακνιβαλός στν θωράκα, πνευμονία εμφανίστηκε σε 8.9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η αυγντήα εμφάνιση τής πνευμονίας (όλοι οι Βαθμοί) παρυσάει ένα έως από 5.2 % έως 10.8 % σε ασθενείς με cHL στν KEYNOTE-087 (n=210) και στν KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. Εχέζμνη με τν ανσποστική κολίδια Κολίδια εμφανίστηκε σε 140 (20.0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 11 (2.2 %), σε 47 (0.7 %) και σε 8 (0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής ηπατίαιας ήταν 3.9 μνές (έως 8 ημρες έως 26.3 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 1.2 μνές (έως 1 ημρά έως 22.5 μνές). Η ηπατίαια δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 29 (0.4 %) ασθενείς. Η ηπατίαια υποχώρησε σε 54 ασθενείς. Εχέζμνη με τν ανσποστική νερνία Νερνία εμφανίστηκε σε 30 (0.4 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 8 (0.1 %), σε 16 (0.2 %) και σε 2 (<0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής νερνίας ήταν 4.6 μνές (έως 12 ημρες έως 21.4 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 6.9 μνές (έως 6 ημρες έως 28.2 μνές). Η νερνία δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 13 (0.2 %) ασθενείς. Η νερνία υποχώρησε σε 18 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ητ λαζική NSCLC, τω έλβαντ τν pembrolizumab σε συνδυασμό με χμςοθεραπεία με τεμεζντέβη και πλατνία (n=488), η αυγντήα εμφάνιση τής νερνίας ήταν 1.4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0.8 % Βαθού 3 και 0.4 % Βαθού 4. Εχέζμνες με τν ανσποστική ενδκρνωσύνες Επνερνερνική αντεράκεια εμφανίστηκε σε 62 (0.9 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 27 (0.4 %), σε 27 (0.4 %) και σε 4 (0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής επνερνερνικής αντεράκειας ήταν 5.5 μνές (έως 1 ημρά έως 23.7 μνές). Η δίδωμη διάρκεια δεν επτελέμνη (έως 3 ημρες έως 40.1 μνές). Η επνερνερνική αντεράκεια δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 10 (0.1 %) ασθενείς. Η επνερνερνική αντεράκεια υποχώρησε σε 24 ασθενείς, στους 10 με επιπλοκές. Υποσφωμνία εμφανίστηκε σε 40 (0.6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3, 4 ή 5 σε 15 (0.2 %), σε 21 (0.3 %) και σε 1 (<0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής υποσφωμνίας ήταν 5.9 μνές (έως 1 ημρά έως 17.7 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 3.3 μνές (έως 3 ημρες έως 48.1 μνές). Η υποσφωμνία δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 10 (0.1 %) ασθενείς. Η υποσφωμνία υποχώρησε σε 19 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερθερυσσισήρας εμφανίστηκε σε 344 (4.8 %) ασθενείς συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2 ή 3 σε 93 (1.3 %) και σε 8 (0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τω υπερθερυσσισήρας ήταν 1.4 μνές (έως 1 ημρά έως 23.2 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 1.6 μνές (έως 4 ημρες έως 43.1 μνές). Ο υπερθερυσσισήρας δνήρσε σε διακτική τής αυγνής τω pembrolizumab σε 3 (<0.1 %) ασθενείς. Ο υπερθερυσσισήρας υποχώρησε σε 282 (82.0 %) ασθενείς, στους 11 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με RCC και μελμάνω τω έλβαντ μονοθεραπεία pembrolizumab ως επικρυνική θεραπεία (n=1480), η αυγντήα εμφάνιση υπερθερυσσισήρας ήταν 10.9 % η πλειοψηφία τς σπας ήαν Βαθού 1 ή 2. Υποθερυσσισήρας εμφανίστηκε σε 856 (12.0 %) ασθενείς συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2 ή 3 σε 630 (8.8 %) και σε 8 (0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τω υποθερυσσισήρας ήταν 3.4 μνές (έως 1 ημρά έως 25.9 μνές). Η δίδωμη διάρκεια δεν επτελέμνη (έως 2 ημρες έως 62.9 μνές). Τέσσερες ασθενείς (0.1 %) δίδωκαν τν αυγνή τω pembrolizumab λόγω τω υποθερυσσισήρας. Ο υποθερυσσισήρας υποχώρησε σε 199 (23.2 %) ασθενείς, στους 16 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτση υποθερυσσισήρας ήταν 17 %, με Βαθού 1 ή 2 σε όλες τς περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC τω έλβαντ αυγνή μονοθεραπεία με pembrolizumab (n=909), η επίπτση υποθερυσσισήρας ήταν 16.1 % (για όλους τς Βαθμούς Βαθμός 1 ή 2 σε όλες τς περιπτώσεις). Σε ασθενείς τω έλβαντ τν pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib (n=1456), η επίπτση τω υποθερυσσισήρας ήταν 46.2 % (για όλους τς Βαθμούς Βαθμός 1 ή 2 σε όλες τς περιπτώσεις). Σε ασθενείς με RCC και μελμάνω τω έλβαντ μονοθεραπεία pembrolizumab ως επικρυνική θεραπεία (n=1480), η αυγντήα εμφάνιση υπερθερυσσισήρας ήταν 17.7 % η πλειοψηφία τς σπας ήαν Βαθού 1 ή 2. Εχέζμνες με τν ανσποστική ανευήμνητες δερματικές αντήρασεις Εχέζμνες με τν ανσποστική σαρδές δερματικές αντήρασεις εμφανίστηκε σε 116 (1.6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανόμενων περστικιών Βαθού 2, 3 ή 5 σε 11 (2.2 %), σε 91 (1.3 %) και σε 1 (<0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, τω λάβυντ τν pembrolizumab. Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση των σαρδών δερματικών αντήρασεων ήταν 3.3 μνές (έως 3 ημρες έως 25.5 μνές). Η δίδωμη διάρκεια ήταν 1.9 μνές (έως 1 ημρά έως 47.1 μνές). Οι σαρδές δερματικές αντήρασεις δνήρσαν σε διακτική τής pembrolizumab σε 15 (0.2 %) ασθενείς. Οι σαρδές δερματικές αντήρασεις υποχώρησαν σε 83 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σπάνια περστικιά SUS και TEN, ορσμένα από τν σπια με βαλλερνίο έκδοση, έχουν παρσπηρή (βλ. παράρωρο 4.2 και 4.4). **Επιπλοκές τς αλλογενούς ΗCST στν κλασική λελμωσμή Hodgkin (cHL)** Από τς 14 ασθενείς στν KEYNOTE-013 τω προγρήνυν σε αλλογενή ΗCST μετ ά αυγνή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναερήθηκε όρτα GVHD και σε 1 ασθενή αναερήθηκε όρτα GVHD, καμιά από τς σπας δεν ήαν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρυσάειαν φλεβοσπαρική νόστ τω ήπας VOD, η μία από τς σπας ήαν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρυσάει τν συνδωρό εμφύσησης μετ ή μεταμόσωση. Από τς 32 ασθενείς στν KEYNOTE-087 τω προγρήνυν σε αλλογενή ΗCST μετ ά αυγνή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναερήθηκε όρτα GVHD και σε 7 ασθενείς αναερήθηκε όρτα GVHD, από τς σπας οι δύο ήαν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρυσάει φλεβοσπαρική νόστ τω ήπας VOD. Κανένας ασθενής δεν παρυσάει τν συνδωρό εμφύσησης μετ ή μεταμόσωση. Από τς 14 ασθενείς στν KEYNOTE-204 τω προγρήνυν σε αλλογενή ΗCST μετ ά αυγνή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναερήθηκε όρτα GVHD και σε 3 ασθενείς αναερήθηκε όρτα GVHD, καμιά από τς σπας δεν ήαν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρυσάει φλεβοσπαρική νόστ τω ήπας VOD. Κανένας ασθενής παρυσάει τν συνδωρό εμφύσησης μετ ή μεταμόσωση. **Αυήμνητα πιακά έλγμνα κατά τν συνδυασμό τω pembrolizumab με τν axitinib στν κερνίμω των νεφρών (RCC)** Σε μία κλνική μελέτη ασθενών με κερνίμω των νεφρών (RCC) τω δεν είχαν λάβει προγρήμνη θεραπεία και λάβυντ τν pembrolizumab σε συνδυασμό με τν axitinib, παρσπηρή μεαυτήα τν τν ανωμένομνη αυγντήα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυήμνη ALT (20 %) και αυήμνη AST (13 %). Ο δίδωμος χρόνος έως τν πρώτη εμφάνιση τής αυήμνης ALT ήαν 2.3 μνές (έως 7 ημρες έως 19.8 μνές). Σε ασθενείς με ALT ≥ 3 φορές τν ανώτρω φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθού 2/4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στν 94 %. Ποσστό πνίγνια ενά τς εκάτν των ασθενών με αυήμνη ALT, έλαβε συστημική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τς ασθενείς τω ανδρσμων, στους 92 (84 %) έγινε επανέληψη τής μονοθεραπείας είτε τω pembrolizumab (3 %) είτε τω axitinib (31 %) και τν δυο (50 %). Από αούτς τς ασθενείς, τς 55 % δεν είχε καμιά υποσπή τής ALT ≥ 3 φορές τν ανώτρω φυσιολογικό όριο (ULN) και τς 46 % ήαν επανέληψη τς μονοθεραπείας τω ULN) και από εκείνους τς ασθενείς με υποσπή τής ALT ≥ 3 φορές τν ανώτρω φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανδρσμων. Δεν υπήρυν ηπατικά συμβάντα Βαθμών 5. **Μη φυσιολογικές ερσπαστηρικές τιμές** Σε ασθενείς τω έλβαντ μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσστά των ασθενών τω εμφάνισαν μεταβολή σε ημ φυσιολογική ερσπαστηρική τιμή Βαθού 3 ή 4 σε σχέση με τν έληξη τής μελέτης ήαν τω ακλδωδα: 9.9 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 7.9 % με μειωμένο νάτριο, 6.2 % με μειωμένη αμωσφαιρίνη, 5.5 % με αυήμνη γλυκόζη, 5.4 % με μειωμένα φωσφωρικά, 3.3 % με αυήμνη ALT, 3.2 % με αυήμνη AST, 2.7 % με αυήμνη αλκαλική φωσφάταση, 2.4 % με μειωμένο κάλιο, 2.1 % με αυήμνη κάλιο, 2.0 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1.9 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1.9 % με αυήμνη σφαιρό, 1.8 % με αυήμνη λευκωμνία, 1.5 % με μειωμένη λευκωμνία, 1.5 % με μειωμένο σφαιρό, 1.4 % με αυήμνη κρεατνίνη, 1.0 % με μειωμένη γλυκόζη, 0.9 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0.8 % με αυήμνη μωγνίσια, 0.5 % με αυήμνη αμωσφαιρίνη, 0.5 % με αυήμνη νάτριο και 0.2 % με μειωμένη μωγνίσια. Σε ασθενείς τω έλβαντ pembrolizumab σε συνδυασμό με χμςοθεραπεία, τα ποσστά των ασθενών τω εμφάνισαν μεταβολή σε ημ φυσιολογική ερσπαστηρική τιμή Βαθού 3 ή 4 σε σχέση με τν έληξη τής μελέτης ήαν τω ακλδωδα: 23.0 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 25.8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 25.2 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 20.3% με μειωμένη αμωσφαιρίνη, 13.3 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 11.3% με μειωμένο νάτριο, 8.9 % με μειωμένα φωσφωρικά, 7.2 % με μειωμένο κάλιο, 6.7 % με αυήμνη γλυκόζη, 5.8% με αυήμνη ALT, 5.4 % με αυήμνη AST, 3.6 % με μειωμένο σφαιρό, 3.4% με αυήμνη κάλιο, 2.8 % με μειωμένη λευκωμνία, 2.7% με αυήμνη κρεατνίνη, 2.3 % με αυήμνη αλκαλική φωσφάταση, 1.9 % με αυήμνη χολεστέρινη, 1.7% με αυήμνη σφαιρό, 1.0 % με μειωμένη γλυκόζη, 0.6 % με αυήμνη νάτριο και 0.1% με αυήμνη αμωσφαιρίνη. Σε ασθενείς τω έλβαντ τν pembrolizumab σε συνδυασμό με τν axitinib ή τν lenvatinib, τα ποσστά των ασθενών τω εμφάνισαν μεταβολή σε ημ φυσιολογική ερσπαστηρική τιμή Βαθού 3 ή 4 ήαν τω ακλδωδα: 23.0 % με άπσση αυήμνη (δεν έχει ελεγεβή σε ασθενείς τω έλβαντ τν pembrolizumab και τν axitinib), 12.0 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 11.4 % με μειωμένο νάτριο, 11.2 % με αυήμνη αμωλία, 11.2% με αυήμνη τριηλικωμνία, 10.4 % με αυήμνη ALT, 8.9 % με αυήμνη AST, 7.8 % με αυήμνη γλυκόζη, 7.3 % με μειωμένο φωσφωρό, 6.8 % με μειωμένα φωσφωρικά, 6.1 % με αυήμνη κάλιο, 5.1 % με αυήμνη κάλιο, 4.5 % με αυήμνη χοληστερόλη, 4.4 % με αυήμνη κρεατνίνη, 4.2 % με μειωμένη αμωσφαιρίνη, 4.0 % με μειωμένο μωγνίσιο, 3.5 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 3.1 % με αυήμνη αλκαλική φωσφάταση, 3.0 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 2.8 % με αυήμνη χολεστέρινη, 2.2 % με μειωμένο σφαιρό, 1.7 % με μειωμένα λεκά αιμοσφαιρίνα, 1.6 % με αυήμνη μωγνίσια, 1.5 % με αυήμνη τν προφβερννίη Διεθνδς Ορμολογημένης Σχέσης (INR), 1.4 % με αυήμνη γλυκόζη, 1.2 % με μειωμένη λευκωμνία, 1.2 % με αυήμνη αμωσφαιρίνη, 1.2 % με αυήμνη νάτριο και 0.1 % με αυήμνη αμωσφαιρίνη. **Ανασυνέληψη** Σε κλνικές μελέτες σε ασθενείς τω έλβαντ pembrolizumab 2 mg/kg ΒΕ κδς τρεις εβδομάδες, 200 mg κδς τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΕ κδς δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1.8 %) από τς 2,034 ασθενείς τω ορμολογημένη, αννεγνέμνη αντισώματα, στν αυγνή με pembrolizumab, από τς οποίους οι 9 (0.4 %) ασθενείς είχαν ερδουερετική αντισώματα κατά τν pembrolizumab. Δεν υπήρξ καμία ενδνλη μεταβολής τς φαρμκωκνικής ή τω προφίλ σφαρδίας με τν ανάπτυξη αντισωμάτων κατά τν pembrolizumab ή ερδουερετικών αντισωμάτων. **Παιδιατρικές πλβσδεις** Η ασφάλεια τω pembrolizumab ως μονοθεραπείας έχει ερδολογηθή σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μνών έως 17 ετών με προχρημένο μωγνίσιο, λελμωμή ή προχρημένο, υποπρσπνέση ή ενδεκνός σμπαγές όγκους με βική έκφραση τω PD-L1, στν 2 mg/kg ΒΕ κδς 3 εβδομάδες στν μελέτη θάσης III KEYNOTE-051. Οι πλβσδεις τω κλασικού λελμωσμού Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριλβε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Τω προφίλ σφαρδίας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήαν γενικά παρόμοιο με εκείνο τω παρσπηρή σε ενήλικες τω έλβαντ τν αυγνή με pembrolizumab. Οι πς σγύνες ανευήμνητες ενεργείες (αναερήθηκε σε ποσστό τωλάχιστων 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήαν πυρετός (33 %), έμετος (30 %), κεραλαγνία (26 %), κολιακό άλγος (22 %), αναιμία (21 %), βήχας (21 %) και

δυσκολιότητα (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 αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Διαφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλαργός, 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, proc_greece@merck.com

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

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml

πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

• **ΣΥΝΘΕΣΗ***: Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg δύσχυρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βόσης (ως άλας οκταθετικής σακχαρώδους ιρινοτεκάνης σε πεγκυλιωμένο λιποσωματικό σκεύασμα). Έκδοχο με γνωστή δράση: Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,144 mmol (3,31 mg) νατρίου. • **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ***: Θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, σε συνδυασμό με 5 φθοριοουρακίνη (5 FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμοπαρίνη.

• **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ***: Το ONIVYDE pegylated liposomal πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται σε ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιποσωματικά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Δοσολογία: Η συνιστάμενη δόση και σχήμα του ONIVYDE pegylated liposomal είναι 70 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενα από LV 400 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενα από 5 FU 2.400 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 46 ωρών, χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να χορηγείται ως μεμονωμένος παράγοντας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης μειωμένης δόσης έναρξης ONIVYDE pegylated liposomal ίσης με 50 mg/m² για ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal σε 70 mg/m², εάν είναι ανεκτό σε συνεχόμενους κύκλους. Προσαρμογές της δόσης συνιστώνται για την αντιμετώπιση τοξικοτήτων βαθμού 3 ή 4 που σχετίζονται με το ONIVYDE pegylated liposomal.

• **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ***: Ιστορικό υπερευαισθησίας βαριάς μορφής στην ιρινοτεκάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Θηλασμός. • **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ***: Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα λιποσωματικό σκεύασμα ιρινοτεκάνης με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκριτικά με τη μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη. Η συγκέντρωση και η περιεκτικότητα της δόσης είναι διαφορετικές συγκριτικά με τις μη λιποσωματικές ιρινοτεκάνες. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με άλλα μη λιποσωματικά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Στον περιορισμένο αριθμό ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη, δεν έχει καταδειχθεί κάποιο όφελος από το ONIVYDE pegylated liposomal.

Μυελοκαταστολή/ουδετεροπενία: Συνιστάται παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει κίνδυνος ουδετεροπενίας, καθώς και τη σημασία του πυρετού. Ο διάμεσος χρόνος έως την ελάχιστη τιμή για ουδετεροπενία >βαθμού 3 είναι 23 (εύρος 8-104) ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία σώματος >38°C και αριθμός ουδετερόφιλων ≤1.000 κύτταρα/mm³) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επείγοντως στο νοσοκομείο, με ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Η χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται, εάν παρουσιαστεί ουδετεροπενικός πυρετός ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πέσει χαμηλότερα από 1.500 κύτταρα/mm³. Σηψαιμία με ουδετεροπενικό πυρετό και επακόλουθη οπτική καταπληξία με μοιραία έκβαση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν αιματολογικά συμπτώνα βαριάς μορφής, συνιστάται η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ανεπάρκεια μυελού των οστών βαριάς μορφής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Το ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της κοιλίας αυξάνει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Συνιστάται στενή παρακολούθηση με εξετάσεις αίματος, ενώ θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης αντιπυκνών παραγόντων μυελοκυττάρων για ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας της κοιλίας. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ONIVYDE pegylated liposomal ταυτόχρονα με ακτινοβολία. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια γλυκοκυτονιδίου της χολερυθρίνης, όπως αυτοί με σύνδρομο Gilbert, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυελοκαταστολής κατά τη

λίψη θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Συγκριτικά με Καυκάσιους ασθενείς, οι Ασιάτες ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5 FU/LV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις και εμβόλια: Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή λόγω χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του ONIVYDE pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Συνεπώς, ο εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται. Επιτρέπεται η χορήγηση εμβολίων με θανατωμένους ή αδρανιστοποιημένους μικροοργανισμούς. Ωστόσο, η ανταπόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη. Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4: Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχρηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Η κατάλληλη δόση έναρξης για ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντιοσμωδικά ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς δεν έχει καθοριστεί. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποκατάστασής τους με θεραπείες που δεν προκαλούν ενζυμική επαγωγή τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal (βλ. παράγραφο 4.5). Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς αναστολείς του UGT1A1: Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του UGT1A, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Διάρροια: Διάρροια μπορεί να παρουσιαστεί πρώιμα (εμφάνιση σε ≤24 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης του ONIVYDE pegylated liposomal) ή όψιμα (>24 ώρες). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη διάρροια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης θεραπευτικής και προφυλακτικής αγωγής με στρονιόνη, εκτός εάν αντενδείκνυται. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο καθυστερημένης διάρροιας, που μπορεί να είναι εξουθενωτική και, σε σπάνιες περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή, καθώς οι επίμονες χαλαρές ή υδαρείς κενώσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, κοιλίδια, εξέλκωση, γαστρεντερικού (ΓΕ) σωλήνα, λοιμώδη ή σηψαιμία. Μόλις παρουσιαστεί η πρώτη υγρή κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει να πίνει μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν ηλεκτρολύτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν άμεσα διαθέσιμη λοπεραμίδη (ή ισοδύναμο) για την έναρξη της θεραπείας για όψιμη διάρροια. Θα πρέπει να ξεκινήσει η χρήση λοπεραμίδης κατά την πρώτη εμφάνιση όχι καλά σχηματισμένων ή χαλαρών κοπράνων ή κατά την πιο πρώιμη εμφάνιση κενώσεων με συχνότητα υψηλότερη από την κανονική. Θα πρέπει να χορηγείται λοπεραμίδη μέχρι οι ασθενείς να παραμείνουν χωρίς διάρροια για τουλάχιστον 12 ώρες. Εάν η διάρροια εμμένει ενόσω ο ασθενής λαμβάνει λοπεραμίδη για περισσότερες από 24 ώρες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης αντιβιοτικής υποστήριξης από του στόματος (π.χ. φθοριοκινολόνη για 7 ημέρες). Η λοπεραμίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για πάνω από 48 διαδοχικές ώρες λόγω του κινδύνου παραλυτικού ελλείους. Εάν η διάρροια εμμένει για περισσότερες από 48 ώρες, διακόψτε τη χορήγηση λοπεραμίδης, παρακολουθήστε και αναπληρώστε τους υγρούς ηλεκτρολύτες και συνεχίστε την υποστήριξη με αντιβιοτικά μέχρι να υποχωρήσουν τα συνδρά συμπτώματα. Η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η διάρροια να υποχωρήσει σε βαθμό ≤1 (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία). Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργική απόφραξη και χρόνια φλεγμονώδη εντερική νόσο, εκτός εάν έχει υποχωρήσει. Μετά από διάρροια βαθμού 3 ή 4, η επόμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να μειωθεί. Χολινεργικές αντιδράσεις: Η πρώτη εμφάνιση διάρροιας μπορεί να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα όπως ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σialού, έξαψη, διαφόρηση, βραδυκαρδία, μύση και υπερπεριστάλση. Σε περίπτωση εμφάνισης χολινεργικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθεί στρονιόνη. Οξείες αντιδράσεις στην έγχυση και αχκτικές αντιδράσεις: Αναφέρθηκαν αντιδράσεις στην έγχυση, που περιλαμβάνουν κυρίως εξάνθημα, κνίδωση, περιφερικό οίδημα ή κναιόση, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Παρουσιάστηκαν νέα συμπτώνα (όλα βαθμού 1 ή βαθμού 2), γενικά πρώιμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal, και μόνο 2 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν συμπτώνα μετά την πέμπτη δόση. Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις

υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αντίδρασης στην έγχυση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας βαριάς μορφής. **Προηγούμενη επέμβαση Whipple:** Οι ασθενείς με ιστορικό επέμβασης Whipple παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων μετά τη λήψη ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5 FU και λευκοβορίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τα σημεία λοιμώξεων. **Αγγειακές διαταραχές:** Το ONIVYDE pegylated liposomal έχει συσχετιστεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιατρικό ιστορικό προκειμένου να εντοπίζονται οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου εκτός από το υποκείμενο νεόπλασμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της θρομβοεμβολής και να έχουν ενημερωθεί να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσηλεύη τους σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων ή συμπτωμάτων. **Πνευμονική τοξικότητα:** Παρουσιάσθηκαν συμβάντα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που οδήγησαν σε θάνατους, σε ασθενείς που λάμβαναν μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμβάντων τύπου ILD κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal σε κλινικές μελέτες. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, παραγόντων διέγερσης αποικιών ή η λήψη προηγούμενης ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανασπαστικά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε μικρό ποσοστό ασθενών που εγγράφηκαν σε μια κλινική μελέτη με την ιρινοτεκάνη, παρατηρήθηκε ένα δικτυο οζώδες μοτίβο στην ακτινογραφία θώρακα. Σε περίπτωση νέας ή προοδευτικής εξελισσόμενης δύσπνοιας, βήχα και πυρετού θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, για όσο διάστημα εκκρεμεί η διάγνωση επί εκτίμησης. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ILD. **Ηπατική δυσλειτουργία:** Οι ασθενείς με υπερχοληρυθριναιμία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής SN 38 και, συνεπώς, ο κίνδυνος ουδετεροπενίας είναι αυξημένος. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος σε ασθενείς με ολική χοληρυθρίνη 1,0-2,0 mg/dl. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χοληρυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]· τρανσαμινάσες >5 φορές το ULN). Απαιτείται προσοχή όταν το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα πατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Η χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. **Ελλιπαρείς ασθενείς (δείκτης μάζας σώματος <18,5 kg/m²):** Στην κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ONIVYDE pegylated liposomal +5 FU/LV, 5 από τους 8 ελλιπαρείς ασθενείς παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος <18,5 kg/m². **Έκδοχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 33,1 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 1,65% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. • **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ*:** Η συγχρόνηση του ONIVYDE pegylated liposomal με επαγωγείς του CYP3A4 (αντιστασμοδικά φάρμακα, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, βαλασμάχορτο-St John's wort) μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. Η συγχρόνηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κυμό γκρέιφρουτ, κλοριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, πρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριπонаβίρη, σκουινάβιρη, τελαρεβίρη, βορικοναζόλη) και του UGT1A1 (π.χ. σαζαναβίρη, γεμφιβροζίλη, ινδιναβίρη, ρεγοραφενίνη) μπορεί να αυτήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. • **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ*:** • **ΚΥΗΣΗ*:** Δε συνιστάται. • **ΓΑΛΟΥΧΙΑ*:** Αντενδύκνεται. • **ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ*:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και για 1 μήνα από εκεί και έπειτα. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal και για 4 μήνες από εκεί και έπειτα. • **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ*:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό

μηχανημάτων. • **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ*:** Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, σφυδάτωση, μείωση όρεξη, ζάλη, διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, αλωπεκία, πυρετός, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλεννογόνων, κόπωση, εξασθένιση, μείωση βάρους. **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σηπτική καταπληξία, σπυραιμία, πνευμονία, εμπύρετη ουδετεροπενία, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, λεμφοπενία, υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία, υποφωσφοραιμία, αιθηνία, χολινεργικό σύνδρομο, δυσγευσία, υπόταση, πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, δύσπνοια, δυσφωνία, κολίτιδα, αιμορροΐδες, υπολευκομαγνησιαιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, οίδημα, αυξημένη χοληρυθρίνη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη διεθνές κανονικοποιημένο πηκτικό. **Οχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σηψαιμία των κολλοφύλων, υπερευαισθησία, θρόμβωση, υποξεία, οισοφαγίτιδα, πρωκτίτιδα, δυσχρωματισμός όνυχα. • **ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ*:** • **ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ*:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX19. Η δραστική ουσία του ONIVYDE pegylated liposomal είναι η ιρινοτεκάνη (αναστολέας της τοποϊσομεράσης Ι), η οποία είναι ενκαψυλιωμένη σε κυστίδιο διλοσιπβάδας λιπιδίων ή λιπόσωμα. Η ιρινοτεκάνη είναι παράγωγο της καμπθοθικίνης. Οι καμπθοθικίνες δρουν ως ειδικοί αναστολείς του ενζύμου DNA τοποϊσομεράση Ι. Η ιρινοτεκάνη και ο δραστικός μεταβολίτης της, το SN 38, προσδένονται αναστρέψιμα στο σύμπλοκο τοποϊσομεράση Ι DNA και επάγουν βλάβες σε μονόκλωνο DNA που αποκλείουν τη δικάλα αντιγραφής DNA και είναι υπεύθυνες για την κυταροτοξικότητα. Η ιρινοτεκάνη μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση σε SN 38. Το SN 38 είναι περίπου 1.000 φορές ισχυρότερο από την ιρινοτεκάνη ως αναστολέας της τοποϊσομεράσης Ι, που έχει καθαριστεί από κυταρικές σειρές όγκων ανθρώπων και τρωκτικών. • **ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ:** Φιαλίδιο από γυαλί τύπου Ι με γκρι πάμο εισχώρησης χλωροβουτυλίου και σφράγιση αλουμινίου με αποσώζονο πάμο, που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο. • **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Γαλλία • **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2021

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

*Για τις πλήρεις πληροφορίες, παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από τον KAK.



SERVIER HELLAS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Φραγκοκλασίας 7, 15125 Μαρούσι
Τηλ 210 9391000
www.servier.gr

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ziextenzo 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Pegfilgrastim (pegfilgrastim) **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 6 mg pegfilgrastim* (pegfilgrastim) σε 0,6 ml ενέσιμο διάλυμα. Η συγκέντρωση, βάσει μόνο της πρωτεΐνης, είναι 10 mg/ml*. * Παράγεται στο κύτταρο *Escherichia coli*, με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθώντας με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). ** Η συγκέντρωση είναι 10 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το πήμα PEG. Η δραστικότητα του προϊόντος αυτού δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1 **Εκδοχα με γνωστή δράση:** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg σορβιτόλης (E 420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κτρινωπό ενέσιμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Μείωση της διάρκειας της ουδεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με Ziextenzo θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρό ειδικός στην ογκολογία και/ή την αιματολογία. **Δοσολογία** Μία δόση των 6 mg (μία προγεμισμένη σύριγγα) Ziextenzo είναι η δόση που συνιστάται για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυταροτοξική χημειοθεραπεία. **Ειδική πληθυσμιακή Παιδιατρική πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα προέρχονται από τις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Ασθενείς με ηφαιρική δυσλειτουργία** Δεν συνιστάται αλλαγή της δόσης σε ασθενείς με ηφαιρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυτών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. **Τρόπος χορήγησης** Το Ziextenzo προορίζεται για υποδόρια χρήση. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα. Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ιχθυοελαστικότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυοελαστικότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), το όνομα και ο αριθμός πατίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ενέσεις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις** Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρή ουδεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Οι παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύουν την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενή κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή AML, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται προκειμένου να γίνει διακρίση της διέγερσης του μετασχηματισμού των βλαστών των χρόνιων μυελογενών λευχαιμιών από την AML. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με κυταρογενετική t(15;17) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχουν διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης κυταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα δοσολογικά σχήματα. **Πνευμονική ανεπιθύμητα συμβάντα** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάχυση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονικής ανεπάρκειας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινογραφικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδεροπενικών ενδέχεται να αποτελούν προειδικούς οξείας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της pegfilgrastim στην κρίση του ιατρού και να δίδεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπειραματονεφρίτιδα** Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. **Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοκυτταίνια, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την κατερίνη συμπτωματικής θεραπείας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγνωση για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνας** Γενικά συμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θάνατο, κατάλληλη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπερήχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνος σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου. **Θρομβοπενία και αναμία** Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα** Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μυελογενής λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. **Δρεπανοκυτταρική αναμία** Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με ισχυρά δρεπανοκυτταρική αναμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με ισχυρά δρεπανοκυτταρική αναμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται για κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου αυτού με διάχυση σπλήνα και αιγιοσυνεφορικές κρίσεις. **Λευκοκυττωδένωση** Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) 100 × 10⁹/l ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττωδένωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες μετά από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις αυτού του φαρμάκου. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδράσεις και την πιθανότητα λευκοκυττωδένωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα 50 × 10⁹/l μετά από το αναμενόμενο nadir, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. **Υπερευαισθησία** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζονται κατά την αρχική ή την επόκληση θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόλις σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείται pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υποαναισθησίας στην χορήγηση της filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. **Σύνδρομο Stevens-Johnson** Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπανίως αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσοανεπάρκεια** Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσοανεπάρκειας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δευτεμικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί επί του παρόντος με ερευνητική δραστηριότητα **Αορίτιδα** Έχει αναφερθεί αορίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, καούρα, σφύραλα και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επιπέδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορίτιδα διαγνώστηκε με αβρική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Άλλες προειδοποιήσεις** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κνιποποίηση των πρόδρομων αιμοσφαιρίων σε ασθενείς ή σε υγιείς δότες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές βετικές αλλαγές της απεικόνισης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 30 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα το οποίο ισοδυναμεί με 50 mg/ml. Η αβροστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 6 mg, είναι ένα υπονατρίου «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Λόγω της δυνητικής ευαισθησίας των ταχέως διαομένων μυελοκυττάρων στην κυταροτοξική χημειοθεραπεία, η pegfilgrastim θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση της κυταροτοξικής χημειοθεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, η pegfilgrastim χορηγήθηκε με ασφάλεια 14 ημέρες πριν από τη χημειοθεραπεία. Η ταυτόχρονη χρήση της pegfilgrastim με οποιονδήποτε παράγοντα χημειοθεραπείας δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς. Η ταυτόχρονη χρήση της pegfilgrastim με 5-φθοροουρακίλη (5-FU) ή άλλους αντιμεταβολικούς έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη μυελοκαταστολή σε ζωικά μοντέλα. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιματοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες δεν έχουν γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με το λίθιο, που επίσης προάγει την απελευθέρωση ουδεροπενικών, δεν έχει γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοια τύπου αλληλεπιδράση θα ήταν επιβλαβής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία η οποία σχετίζεται με καθυστερημένη μυελοκαταστολή, π.χ. νιτροσοξείμ. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων ή μεταβολισμού, ωστόσο, σε κλινικές δοκιμές δεν υποδείχθηκε αλληλεπιδράση της pegfilgrastim με άλλο φαρμακευτικό προϊόν. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της pegfilgrastim σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η pegfilgrastim δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. **Θηλασμός** Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της pegfilgrastim/μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη που έχουν πάρει να αποκολληθεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποσυρθεί η θεραπεία με pegfilgrastim, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επηρεάζει την αναπαραγωγική απόδοση ή τη γονιμότητα στους αρσενικούς ή στο θηλυκό επί της μεθόδου έλλειψης σε αρσενικούς εβδομαδιαίως δόσεις περίπου 6 με 9 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (Βασισμένη στο εμβόδιο επιφάνειας σώματος) (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Η pegfilgrastim δεν έχει καμία ή ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ανεπιθύμητων** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στα πόδια (συνέχες [≥ 1/100] και μυοσκελετικός πόνος (συνέχες [≥ 1/100 έως < 1/100]). Ο πόνος στα πόδια είχε κατά κανόνα ήπιες μετρία ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας, ερυθρήματος, εξήφης και υπότασης προέκυψαν κατά την αρχική ή την επόκληση χορηγήσεως με pegfilgrastim (όχι συνέχες [≥ 1/1.000 έως < 1/100]). Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim (όχι συνέχες) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο

ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω. Η σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων αναφέρθηκε όχι συχνά μετά από τη χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, των πνευμονικών οίδημας, των πνευμονικών διηθήσεων και της πνευμονικής ίνωσης. Όχι συχνά, κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία) (βλ. παράγραφο 4.4). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία εμφάνισης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Όξεια μυελογενής λευχαιμία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική αναιμία ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπλήνους ²	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Αναφυλαξία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ¹			
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχειδίων ¹	Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ² Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις και πνευμονική ίνωση) Αιμόπτυση	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία ¹			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματίτιση) ^{1,2} Δερματική αγγειίτιδα ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικές πόνος	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχενάλγια)		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειραματονεφρίτιδα ²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος στη θέση της ένεσης ¹ Μη καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ²	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης ³ Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ³	

¹ Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.
² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια προσδιορίστηκε από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Όχι συχνά περιστατικά συνδρόμου Sweet έχουν αναφερθεί, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, υποκείμενες αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.
Όχι συχνά συμβάντα δερματικής αγγειίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pegfilgrastim. Ο μηχανισμός της αγγειίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim είναι άγνωστος. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος της θέσης ένεσης (όχι συχνές) καθώς και άλγους στη θέση της ένεσης (συχνές) έχουν παρουσιαστεί στην αρχική ή σε επακόλουθες θεραπείες με pegfilgrastim. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά λευκοκυττάρωσης (αριθμός λευκοκυττάρων $> 100 \times 10^9/l$) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές. Αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου της γαλακτικής αφυδρογονάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από κυταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κυταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις ήταν παροδικές και επέστρεφαν στις αρχικές τιμές. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά θρομβοπενίας. Αυξημένος κίνδυνος MDS/AML έπειτα από θεραπεία με το Zidovudine σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχειδίων έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του φαρμάκου με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαιρέση (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (92%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οστικός πόνος (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Sandoz GmbH 6250 Kundl Αυστρία
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/18/1327/001
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 07/07/2021
Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.