

\\ Οργάνωση:



Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

\\ Σε συνεργασία: Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

\\ Υπό την αιγίδα:



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ

Χορηγούνται 15
Μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME-CPD)

16 - 17
Σεπτεμβρίου
2022

Ξενοδοχείο
Makedonia Palace
Θεσσαλονίκη



Επιστημονικό Πρόγραμμα

LIFE CHANGING



ESO-ESMO ABCS
KISQALI + ET

Ο CDK4/6 αναστολέας
με το υψηλότερο MCBS score
στην 1η γραμμή θεραπείας⁴

Βάσει OS, PFS, QoL

Διασφαλίζοντας το μέγιστο κλινικό όφελος
για τις γυναίκες με HR+/HER2-
προχωρημένο καρκίνο του μαστού¹⁻³

Αδιαμφισβήτητα Δεδομένα
OS & QoL με συνέπεια^{*1-3}

1. Hortobagyi GN et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer N Engl J Med 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. 2. Lu Y-S et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: A phase III randomized clinical trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. 3. Slamon DJ et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-1024. 4. The ESMO-MCBS Scorecards. Διαθέσιμο στο https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=Breast+Cancer&mcbs_score_cards_form%5Btumour-sub-group%5D=HR%2B+HER2-. Τελευταία πρόσβαση δεδομένων: Μάιος 2022.

*βάσει κλινικών μελετών MONALEESA-2, -3 & -7, HR+/HER2- θετικός σε ορμονικό υποδοχέα και αρνητικός στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, OS: συνολική επιβίωση, QoL: ποιότητα ζωής

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

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Λ.Τ.: Kisqali® blisters BTX 63 δισκία 200mg: 2.938,09 € • Ενδεικτική Μ.Τ.: Kisqali® blisters BTX 63 δισκία 200mg: 2.431,37 € (Ημερομηνία δελτίου τιμών: 20/12/2021 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει)

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής



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

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

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

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΠΗΣΗ: +30 210 2828812

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

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

 **KISQALI®**
ribociclib 200 mg
tablets



11 Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Ψυχαναλυτικής Ογκολογίας

11 Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

11 Με την αμέλεια:



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Macedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Επιτροπές:

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδροι:	Δ. Καρδάμακης Π. Παπακοτούλας
Αντιπρόεδρος:	Α. Καραμπεάζης
Γεν. Γραμματέας:	Λ. Βαμβακάς
Ειδ. Γραμματέας:	Γ. Γεωργακόπουλος
Ταμίας:	Μ. Πομώνη
Μέλη:	Γ. Γιαννούλα Ι. Γκιουλμπασάνης Α. Γκόγκος Π. Καραδαγλής Ε. Καρίκη Λ. Κατσικά Ι. Κολλιοπούλου Π. Κουτουκόγλου Α. Μπόκας Α. Μπούτης Γ. Πισσάκας Θ. Τσατσόπουλος



Επιστημονική Επιτροπή

Πρόεδροι:	Α. Μπόκας Α. Μπούτης	
Μέλη:	Χ. Ανδρεάδης Σ. Ανίσογλου Π. Διάφας Χ. Ηλιοπούλου Μ. Καραμούζης Ε. Καρόγλου Χ. Λαφάρας Π. Μακραντωνάκης Δ. Μαρκάλα Μ. Μίξιου	Θ. Μπισχινιώτης Κ. Μπόνιου Α. Νικολαΐδου Α. Ξυνού Π. Παντελής Φ. Παυλίδου Δ. Τζιλβές Μ. Χααραλαμπίδου Α. Χρυσουλίδου

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



Στη Συνεργασία:

Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

Στη Συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Χαιρετισμός:

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι,

Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για εμάς και τους συνεργάτες μας να σας καλέσουμε στο Συνέδριο με θέμα: «Η βέλτιστη αλληλουχία στην εποχή των πολλαπλών θεραπευτικών επιλογών», που θα πραγματοποιηθεί στη Θεσσαλονίκη, στις 16 και 17 Σεπτεμβρίου 2022, στο ξενοδοχείο Makedonia Palace.

Το συνέδριο οργανώνεται από την Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας σε συνεργασία με το Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα του Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο». Η θεματολογία προσπαθεί να καλύψει ένα ευρύ φάσμα των αντικειμένων της παθολογικής ογκολογίας και οι ενότητες αφορούν τις κυριότερες εξελίξεις στις νέες θεραπείες, την ενσωμάτωση αυτών στη θεραπευτική μας φαρέτρα και τις προοπτικές για το μέλλον. Οι εξελίξεις των γνώσεων σε όλους τους τομείς της ογκολογίας αλλάζουν σημαντικά τους τρόπους διαγνωστικών προσεγγίσεων και θεραπευτικών παρεμβάσεων και καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για συνεχή ενημέρωση.

Στόχος μας είναι η εκπαίδευση, η ανταλλαγή απόψεων και η συνεργασία για τη βελτίωση της αντιμετώπισης του ογκολογικού ασθενούς, ιδιαίτερα μέσα στις δύσκολες συνθήκες της πανδημίας. Η παρουσία σας και η συμμετοχή σας θα μας τιμήσει και θα συμβάλλει στην επιτυχία της εκδήλωσης.

Με θερμούς χαιρετισμούς,

Οι Πρόεδροι του Συνεδρίου

Παύλος Παπακοτούλας
Παθολόγος-Ογκολόγος

Δημήτριος Καρδαμάκης
Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος



ZIEXTENZO®
pegfilgrastim



ZIEX_ADV_002_Aug 2022 GR2238303238

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

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

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

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



ΥΠ Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένεο»

Με την αμέλεια:



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Επιστημονικό Πρόγραμμα:

Παρασκευή 16 Σεπτεμβρίου 2022

08:45-09:00

Προσέλευση - Εγγραφές

09:00-12:00

Καρκίνος ουροποιητικού

Προεδρείο: **Χ. Ανδρεάδης, Χ. Παπανδρέου**

09:00-09:30

Ακτινοθεραπεία σε γηριατρικούς ασθενείς με καρκίνο του προστάτη: one size fits all;

Κ. Μπόνιου

09:30-10:00

Conjugated μονοκλωνικά αντισώματα και στοχεύουσες θεραπείες στον προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο.

Α. Ανδρεάδου

10:00-10:30

Εξελίξεις στην επικουρική θεραπεία του ουροθηλιακού καρκίνου.

Κ. Ψιάνου

10:30-11:00

Βιοδείκτες και μέλλον της εξατομικευμένης θεραπείας στο RCC.

Ε. Μαραγκούλη

11:00-11:30

PSMA and Beyond: στρατηγικές αύξησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με PSMA-based ραδιονουκλεοτίδια.

Δ. Νάση

11:30-12:00

Το τοπίο θεραπείας σήμερα, στο μεταστατικό ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Ε.Ι. Περδικούρη

12:00-12:30

Διάλεξη

Προεδρείο: **Γ. Αραβαντινός, Χ. Παπαδημητρίου**

PARP αναστολές - standard maintenance θεραπεία σε 1^η γραμμή.

Χρειαζόμαστε και αντί-αγγειογενετικό παράγοντα στους

BRCA mut και HRD+ όγκους;

Π. Παπακοτούλας

12:30-13:00

Διάλειμμα καφέ

13:00-15:00

Καρκίνος πεπτικού

Προεδρείο: **Α. Αθανασιάδης, Μ. Καραμούζης**

13:00-13:30

Στοχευμένες και ανοσοθεραπευτικές περιεγχειρητικές προσεγγίσεις σε καρκίνους ήπατος-χοληφόρων και ανώτερου πεπτικού.

Κ. Λόγα

13:30-14:00

Κυκλοφορούν DNA όγκου: αναδυόμενο εργαλείο στους καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος;

Ι. Μπαλγκουρανίδου

14:00-14:30

HER2 θετικός καρκίνος του παχέος εντέρου: από αρνητικός προγνωστικός παράγοντας ενεργός στόχος.

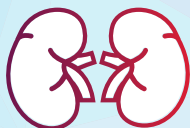
Μ. Παρασκευά

14:30-15:00

Ανοσοθεραπεία για MSI stable καρκίνους του παχέος εντέρου: προκλήσεις και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Α. Φωταρέλλη

Το CABOMETYX® ως αναστολέας τυροσινικής κινάσης (TKI) και από του στόματος θεραπεία επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των PFS, OS, ORR² μέσω της αναστολής των παραγόντων MET, AXL, VEGFR³ σε όλες τις κλινικές μελέτες¹



Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα

1^η Γραμμή¹

Σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ενδιάμεσης ή φτωχής πρόγνωσης, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

2^η Γραμμή¹

Σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF).



Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα

2^η Γραμμή¹

Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σοραφενίμπη.



Διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς

2^η Γραμμή¹

Σε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς (DTC)⁴, ανθεκτικό ή μη κατάλληλο για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI)⁴, που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία.

Το CABOMETYX® έχει ένα διαχειρίσιμο προφίλ ανεκτικότητας και ασφάλειας, το οποίο έχει αποδειχθεί σε όλες τις κλινικές μελέτες προσφέροντας στους ασθενείς ποιότητα ζωής¹

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 98 43 324, 210 98 58 930



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος-Διατίθεται από την εταιρεία
2. PFS: Progression Free Survival, OS: Overall Survival, ORR: Overall Response Rate
3. MET: Receptor Tyrosine Kinase, AXL: Receptor Tyrosine Kinase, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor,
4. DTC: Differentiated Thyroid Cancer, RAI: Radioactive Iodine

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



Η Εταιρεία
Ελληνική Εταιρεία Θεωρητικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένεως»



Με την αμέλεια:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΘΕΩΡΗΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16 - 17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

15:00-16:00 Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ γεύμα

16:00-18:00 Καρκίνος πνεύμονα

Προεδρείο: **Σ. Μπάκα, Α. Μπόκας**

16:00-16:30 Πέρα από τους Checkpoint Inhibitors: αυξάνοντας την ανοσολογική ανταπόκριση στον καρκίνο του πνεύμονα.

Ε. Μπιζιώτα

16:30-17:00 Rechallenge ανοσοθεραπείας σε προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα. Πότε και με ποιες προϋποθέσεις.

Ν. Μητσιμπόνας

17:00-17:30 Bispecific και conjugated μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο NSCLC και οδηγές μεταλλάξεις.

Κ. Ευθυμιάδης

17:30-18:00 Αλληλουχία θεραπείας σε εξαιρετικό καρκίνο του πνεύμονα την εποχή της ανοσοθεραπείας: τα υπέρ και κατά της επικουρικής έναντι της νέο-επικουρικής θεραπείας.

Θ. Τέγος

18:00-18:30 Διάλειμμα καφέ

18:30-20:10 Διαλέξεις

Προεδρείο: **Ν. Παπανικολάου, Γ. Κεσίσης**

18:30-18:50 Η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με KRAS G12C μετάλλαξη στο MMKP.

Γ. Πολυχρονίδου

sponsored by **AMGEN**
Oncology

18:50-19:10 Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση του σταδίου III MMKP.

Ε. Καμπλέτσας

sponsored by **AstraZeneca**

19:10-19:30 3^{ης} γενιάς ALK TKIs στη διαχείριση του ALK+ NSCLC: επικαιροποιημένα δεδομένα.

Σ. Λέββα

sponsored by **Pfizer**
Oncology

19:30-19:50 Νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες μέσω του διπλού ανοσοαποκλεισμού στην 1^η γραμμή του μεταστατικού MMKP.

Α. Μπούτης

sponsored by **Bristol Myers Squibb**

19:50-20:10 Νεότερα δεδομένα της ανοσοθεραπείας σαν επικουρική θεραπεία στον MMKP.

Γ. Κεσίσης

sponsored by **Roche**

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

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

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

SANDOZ A Novartis
Division

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.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655



Πρωτεύεται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
145 68 Κρουσέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587



Η Ύλη Οργάνωση

Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία με:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένεως»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

20:10-21:00

Τελετή έναρξης

Χαιρετισμοί

Προεδρείο: Π. Παπακοτούλας, Δ. Καρδαμάκης

Εθισμός ογκογονιδίων, αντοχή στα φάρμακα και φαινοτυπική
εναλλαγή μέσω εναλλακτικών αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.

Ν. Παπανικολάου

Σάββατο 17 Σεπτεμβρίου 2022

09:30-11:30

Διαλέξεις

Προεδρείο: Ν. Ξενίδης, Μ. Χαραλαμπίδου

09:30-10:00

Πρακτική χρήση εργαλείων γηριατρικής αξιολόγησης για ασθενείς
με καρκίνο: μπορεί η τεχνολογία να προσθέσει όφελος;

Γ. Σούλης

10:00-10:30

Last but not least - η Οδύσσεια του φροντιστή.

Ι. Δημολιάτης

10:30-11:00

Νέοι βιοδείκτες απεικόνισης - Radiomics:
ο ρόλος τους στην ογκολογική πρακτική.

Α. Ξυνού

11:00-11:30

TIGIT, ένα αναδυόμενο σημείο ελέγχου του ανοσοποιητικού.
Επόμενα βήματα προς επιτυχημένες συνδυασμένες θεραπείες.

Κ. Ρούνης

11:30-12:30

Μελάνωμα

Προεδρείο: Π. Μακραντωνάκης, Ι. Ξανθάκης

11:30-12:00

Τρέχουσα κατάσταση στην επικουρική θεραπεία
του μελανώματος: less is more, or more is better;

Γ. Λαζαρίδης

12:00-12:30

Προχωρημένο μελάνωμα: εγκεκριμένοι και νέοι συνδυασμοί
ανοσοθεραπείας.

Α. Κορογιάννης

12:30-13:00

Διάλειμμα καφέ

Ο χρόνος είναι πολύτιμος στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής του εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ)



ES-SCLC

Η ΥΠΕΡΟΧΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΡΓΕΙΑΣ IMFINZI+EP* *(cisplatin or carboplatin)

Αποδεδειγμένο όφελος στη συνολική επιβίωση με το IMFINZI στα 3 χρόνια.
Διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών για περισσότερο χρονικό διάστημα έναντι της χημειοθεραπείας.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ³
ΣΤΟΧΕΥΣΕ ΣΤΗΝ **ΕΠΙΒΙΩΣΗ**



**Στατιστικά σημαντικό
όφελος στη συνολική
επιβίωση.**

διάμεση OS 13 μήνες (95%CI, 11.5–14.8)
με το IMFINZI+EP έναντι 10.3 μηνών
(95%CI, 9.3–11.2) με EP μόνο^{1,2}
HR=0.73; 95% CI, 0.59–0.91; P=0.0047

Στην ανάλυση των δεδομένων 3ετίας το
όφελος στη συνολική επιβίωση διατηρείται
>3 φορές περισσότεροι ασθενείς παραμένουν εν ζωή
στα 3 χρόνια με το IMFINZI+EP¹.

17.6%
με το IMFINZI+EP

5.8%
με EP μόνο

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ: Στην μελέτη CASPIAN, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (20%) περιελάμβαναν ουδετεροπενία, αναιμία, ναυτία, αλωπεκία και θρομβοκυταροπενία.¹ Οι διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ήταν 20% στους ασθενείς που έλαβαν IMFINZI+EP και 3% στους ασθενείς που έλαβαν EP μόνο.³

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το IMFINZI σε συνδυασμό με ετοπσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ).

Βιβλιογραφία: 1. Paz-Ares L, et al. ESMO Open. 2022;2022 Mar 10;7(2):100408. doi: 10.1016. 2. IMFINZI EU SmPC March 2022. 3. Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9): 1052-1062.

*Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός, 15562, Αθήνα, Τηλ: +30 2132040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>.

Τρόπος διάθεσης:

ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ, ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ.

Περιγραφή Προϊόντος	Λιανική Τιμή	Χονδρική Τιμή	Νοσοκομειακή Τιμή
IMFINZI C/S, SOL, IN 50MG/ML 1 vialx10ml	2.487,34 €	2.283,75€	2.053,35€
IMFINZI C/S, SOL, IN 50MG/ML 1 vialx2,4ml	627,47 €	548,10€	492,80€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
αναφέρετε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα
φάρμακα συμπληρώνοντας τη **ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**

AstraZeneca

Αγριλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195
Τηλ. παραγγελιών: 216 2000000, Fax: 210 5596973
www.astrazeneca.gr



ΥΠ Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Θεραπευτικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Με την αμέλεια:



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

13:00-13:30

Διάλεξη

Προεδρείο: **Ι. Μπουκοβίνας**

Μοριακός έλεγχος. Θεραπευτική χρήση - γενετική συμβουλευτική.

Α. Μπόκας

13:30-15:00

Διαλέξεις

Προεδρείο: **Ε. Τιμοθεάδου, Χ. Εμμανουηλίδης, Δ. Τζιλβές**

13:30-14:00

Βιοομοειδή στην ογκολογία: εμπειρία και προκλήσεις.

Δ. Ντουφεξής

14:00-14:30

FGFR και IDH μεταλλάξεις, νέοι στόχοι νέες θεραπείες.

Α. Αγοραστός

14:30-15:00

Checkpoint Inhibitors στη θεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου με σκοπό την ίαση: διδάγματα και μελλοντικές θεωρήσεις.

Γ. Ρίζος

15:00-16:00

Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ γεύμα

16:00-17:30

Καρκίνος μαστού

Προεδρείο: **Κ. Παπαζήσης, Φ. Παυλίδου, Γ. Πισσάκας**

16:00-16:20

Νεότερα ακτινοθεραπευτικά σχήματα - ακτινοβολικά και κλινικά δεδομένα.

Π. Μέμτσα

16:20-16:40

CDK 4/6 αναστολείς: προοπτικές επιβίωσης για τις ασθενείς με HR+/HER2- προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Α. Καντζιούρα

16:40-17:00

Ενσωμάτωση της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Α. Βαγιωνάς

17:00-17:20

Συστηματική θεραπεία σε HER2-θετικό, μεταστατικό καρκίνο του μαστού: μετάβαση σε μια νέα εποχή.

Ε. Λάλλα

17:20-17:30

Συζήτηση



CONNECT WITH PURPOSE



TECENTRIQ® 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

TECENTRIQ® 1.200 mg: • Ελλάδα Α.Τ.: 4569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 € • Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €

TECENTRIQ® 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

TECENTRIQ® 840 mg: • Ελλάδα Α.Τ.: 2934,12 € - Ν.Τ.: 2428,08 € • Κύπρος Μ.Α.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.

Αλαμάνος 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 τηλεφωνικά (+30 2106166100) ή μέσω Φαξ (+30 210 6104524).

Κύπρος: στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ., είτε αποστέλλοντας e-mail

(drugsafety@stamatis.com), είτε τηλεφωνικά (+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»**



31 Οργάνωση:
Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας

Σε συνεργασία:
Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Πειραιώς»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου
2022

Ξενοδοχείο
Makedonia Palace
Θεσσαλονίκη

17:30-19:10

Διαλέξεις

Προεδρείο: **Ε. Σαλούστρος**

17:30-17:50

Υπάρχει βέλτιστος αλγόριθμος στο νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο ωοθηκών;

Μ. Καραμούζης

sponsored by **GSK**

17:50-18:10

Η συμβολή της έγκαιρης ανίχνευσης PIK3CA μεταλλάξεων στην επιλογή της βέλτιστης στοχεύουσας θεραπείας στον HR+/HER2- aBC.

Ι. Κοραντζής

sponsored by **NOVARTIS**

18:10-18:30

Καρκίνος νεφρού: πως μεταφράζονται τα δεδομένα των κλινικών μελετών στην καθημερινή κλινική πρακτική;

Λ. Κοντοβίνης

sponsored by **IPSEN ONCOLOGY**

18:30-18:50

Η θέση της ανοσοθεραπείας στο θεραπευτικό αλγόριθμο του καρκίνου του ουροθηλίου.

Ν. Καποδίστριας

sponsored by **MERCK**

18:50-19:10

Η εξέλιξη των TKIs στην θεραπεία του Her2+ καρκίνου του μαστού.

Α. Μπούτης

sponsored by **GENESIS pharma**

19:10-19:30

Διάλειμμα καφέ

19:30-21:00

Διαλέξεις

Προεδρείο: **Σ. Ανίσωγλου, Χ. Καλόφωνος**

19:30-20:00

Ιατρική ακριβείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου: μια δεκαετία προόδου. Μελλοντικές κατευθύνσεις.

Κ. Σουφλέρης

20:00-20:30

Real-World Data. Χρειαζόμαστε ακόμη κλινικές δοκιμές;

Π. Κουντουράκης

20:30-21:00

The critical role of Palliative Care and Hospice.

D. Carozza

21:00-21:15

Λήξη - Συμπεράσματα


NUBEQA[®]
(darolutamide) 300 mg
tablets



Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:
Bayer AG 51368, Leverkusen, Γερμανία

Τοπικός αντιπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην
Ελλάδα: Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ, Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι

Τοπικός αντιπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην
Κύπρο: Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης
Τηλ: +30 210 6187742, Φαξ: +30 210 6187522
Email: medinfo.gr.cy@bayer.com

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
PP-NUB-GR-0006-1

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε**

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



11 Οργάνωση:
Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

12 Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Συμμετέχοντες:

CAROZZA D.

MD, Staff Physician, Assistant Professor of Supportive and Palliative Care, Roswell Park Comprehensive Cancer Center – Associate Professor, Department of Geriatrics and Palliative Medicine, SUNY, Buffalo Jacobs School of Medicine & Biomedical Sciences, New York, USA

ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ Α.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ Α.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Τμήμα Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν. Λάρισας

ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ Χ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ Α.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

ΑΝΙΣΟΓΛΟΥ Σ.

Δρ., Υπεύθυνη, Διευθύντρια ΜΕΘ & Ιατρείου Πόνου, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

ΑΡΑΒΑΝΤΙΝΟΣ Γ.

Δρ, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντονιστής Διευθυντής, Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΒΑΓΙΩΝΑΣ Α.

MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Επιστ. Συνεργάτης, Πνευμονολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

ΔΗΜΟΛΙΑΤΗΣ Ι.

Αν. Καθηγητής Υγιεινής και Ιατρικής Εκπαίδευσης, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ Χ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρώην Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου UCLA, Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης

ΕΥΘΥΜΙΑΔΗΣ Κ.

MD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

ΚΑΛΟΦΩΝΟΣ Χ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ολύμπιο Θεραπευτήριο», Πάτρα

ΚΑΜΠΛΕΤΣΑΣ Ε.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

ΚΑΝΤΖΙΟΥΡΑ Α.

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

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΣ Ν.

Παθολόγος-Ογκολόγος, PhD, Επιμελητής Β', Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών

ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

ΚΑΡΔΑΜΑΚΗΣ Δ.

Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής-Ογκολογίας, Διευθυντής, Μονάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας και Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΚΕΣΙΣΗΣ Γ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

ΚΟΝΤΟΒΙΝΗΣ Λ.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Ομάδα Oncomedicare

ΚΟΡΑΝΤΖΗΣ Ι.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

ΚΟΡΟΓΙΑΝΝΟΣ Α.

Παθολόγος-Ογκολόγος



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

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

 **Bristol Myers Squibb**[™]

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

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



11 Οργάνωση:
Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας

11 Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Συμμετέχοντες:

ΚΟΥΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Π.	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα, Mediterranean Hospital of Cyprus
ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ Γ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΛΑΛΛΑ Ε.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΛΕΒΒΑ Σ.	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο & «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
ΛΟΓΑ Κ.	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΜΑΚΡΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Π.	MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης
ΜΑΡΑΓΚΟΥΛΗ Ε.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων
ΜΕΜΤΣΑ Π.	MD, MSc, PhD, Επιμελήτρια Β' Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΗΤΣΙΜΠΟΝΑΣ Ν.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Συνεργάτης, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
ΜΠΑΚΑ Σ.	MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης
ΜΠΑΛΓΚΟΥΡΑΝΙΔΟΥ Ι.	Βιολόγος, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
ΜΠΙΖΙΩΤΑ Ε.	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
ΜΠΟΚΑΣ Α.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επικουρικός Ιατρός, Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΠΟΝΙΟΥ Κ.	Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΠΟΥΚΟΒΙΝΑΣ Ι.	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
ΜΠΟΥΤΗΣ Α.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΝΑΣΗ Δ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
ΝΤΟΥΦΕΗΣ Δ.	Παθολόγος Ογκολόγος, Ογκολογικό Τμήμα, Mediterranean Hospital of Cyprus
ΞΑΝΘΑΚΗΣ Ι.	Dr, Παθολόγος-Ογκολόγος
ΞΕΝΙΔΗΣ Ν.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής Κλινικής Ογκολογίας, Δ.Π.Θ.
ΞΥΝΟΥ ΑΙΚ.	MD PhD, Ακτινολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Ακτινολογικό Εργαστήριο, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Χ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»
ΠΑΠΑΖΗΣΗΣ Κ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Euromedica» Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
ΠΑΠΑΚΟΤΟΥΛΑΣ Π.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

**ΠΑΡΑΤΕΙΝΕΤΕ
ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ mHSPC**



**ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΗΤΑΝ ΕΝ ΖΩΗ
ΣΤΑ 4 ΕΤΗ⁶**

**ΣΥΝΔΥΑΣΤΕ ΤΗΝ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ
ΠΟΥ ΔΙΝΕΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΜΠΕΙΡΙΑ
ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ
ΜΕ ΧΤΑΝΔΙ™**



Όταν οι ασθενείς σας παρουσιάζουν προχωρημένο καρκίνο του προστάτη είναι καιρός για δράση.

Το **ΧΤΑΝΔΙ™** είναι μια από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρώτη γραμμή του mHSPC, του υψηλού κινδύνου nmCRPC και του ασυμπτωματικού / ήπια συμπτωματικού mCRPC.¹⁻⁶

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα **45** του παρόντος εντύπου.

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

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

Κύπρος: Λανική τιμή με ΦΠΑ (Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40mg/TAB): €3.009,25

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοφθένση/κόπωση, εξόφθες, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση¹.

mHSPC: μεταστατικός ορμονοεξαρτημένος καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανδρικός στον ενδοχρηστικό, καρκίνος του προστάτη, mCRPC: μεταστατικός, ανδρικός στον ενδοχρηστικό καρκίνος του προστάτη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382:2197–206, 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54, 4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86, 5. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465–74, 6. Armstrong AJ et al. J. Clin Oncol 2022; 40: 1616–22, 7. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Αμπερατερόνη, 8. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Απολουταμίδης, 9. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Ντολουταμίδης



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

Τοπικός Αντιπρόσωπος/
Διανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

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

Xtandi™
enzalutamide



Ελληνική Εταιρεία Παράρτημα Ογκολογίας

Σε συνεργασία με:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

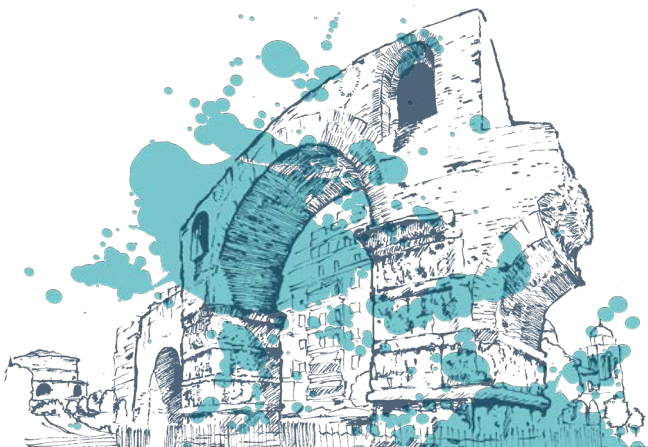
Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Συμμετέχοντες:

ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.	Ομ. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Α.Π.Θ.
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Ν.	Αν. Καθηγητής Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ Μ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Ρόδου
ΠΑΥΛΙΔΟΥ Φ.	MD, PhD, Χειρουργός, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Τμήμα Μαστού, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΠΕΡΔΙΚΟΥΡΗ Ε.Ι.	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ.Ν. Βόλου «Αχιλλοπούλειο»
ΠΙΣΣΑΚΑΣ Γ.	Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
ΠΟΛΥΧΡΟΝΙΔΟΥ Γ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Θ. «Παπανικολάου»
ΡΙΖΟΣ Γ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Κλινική, 424 Γ.Σ.Ν.Ε. Θεσσαλονίκη
ΡΟΥΝΗΣ Κ.	MD, Specialist Oncologist, Thoracic Oncology Center, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
ΣΑΛΟΥΣΤΡΟΣ Ε.	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
ΣΟΥΛΗΣ Γ.	Γενικός Ιατρός-Γηρύατρος, Επιμελητής Β', Κέντρο Γηριατρικής Αξιολόγησης, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
ΣΟΥΦΛΕΡΗΣ Κ.	Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ., Γαστρεντερολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΤΕΓΟΣ Θ.	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
ΤΖΙΛΒΕΣ Δ.	Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γαστρεντερολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΤΙΜΟΘΕΑΔΟΥ Ε.	Αν. Καθηγήτρια, Διευθύντρια, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΦΩΤΑΡΕΛΛΗ Α.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΟΥ Μ.	Δρ, Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Υπεύθυνη, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΨΙΑΝΟΥ Κ.	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»





Akynzeo[®]

netupitant/palonosetron

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



Αθήνα: Ελευθερίας 4, Κηφισιά 145 64, τηλ.: 210 5281700,
Θεσσαλονίκη: Κουντουριώτου & Φασσιανού 2, τηλ.: 2310 542685
Επιστημονικό Τμήμα τηλ.: 210 5281731
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης τηλ.: 210 5281805
www.galenica.gr



Διανέμεται κατόπιν αδείας της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία

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

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη
συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος



Υπό την αιγίδα:

Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Γενικές Πληροφορίες:

• Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας

• Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

• Υπό την αιγίδα:

Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας

• Ημερομηνία διεξαγωγής:

16 - 17 Σεπτεμβρίου 2022

• Χώρος διεξαγωγής:

Ξενοδοχείο Makedonia Palace

Μεγ. Αλεξάνδρου 2, Θεσσαλονίκη 546 40

• Εγγραφές:

Η εγγραφή στο Συνέδριο είναι δωρεάν. Η παρακολούθηση επιτρέπεται μόνο σε επαγγελματίες υγείας και σε προπτυχιακούς/μεταπτυχιακούς φοιτητές.

• Οδηγίες φυσικής παρακολούθησης:

Στους συμμετέχοντες θα σταλεί ηλεκτρονικό badge (barcode), το οποίο θα πρέπει να σκανάρουν κατά την είσοδο και έξοδο τους στην αίθουσα.

• Οδηγίες διαδικτυακής παρακολούθησης:

Εάν είσατε νέος χρήστης παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο **www.livemed.gr** (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 την κατηγορία **Live** και το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live ή Go Virtual**. Στη συνέχεια για να συνδεθείτε με την αίθουσα, επιλέγεται από το μενού που εμφανίζεται στο κάτω μέρος της οθόνης σας, την **«Αίθουσα Συνεδριάσεων»**. Εάν σας ενδιαφέρει να παραλάβετε πιστοποιητικό παρακολούθησης, 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.

• Μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης:

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 15 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



ΣΥΝΕΔΡΙΟΝ

Ελληνική Εταιρεία Ωτορινολαρυγγολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χειρουργικό - Οτορινολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένεως»

Με την αμέλεια:

ΕΟΠΕ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

• Παραλαβή πιστοποιητικού:

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα σταλεί μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου σε όσους σύνεδρους έχουν κάνει εγγραφή. Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραλαβή του πιστοποιητικού παρακολούθησης είναι η συμπλήρωση τουλάχιστον του 60% των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος και η ηλεκτρονική συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αξιολόγησης του συνεδρίου.

Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στην πλατφόρμα livemed για όσους έχουν διαδικτυακή παρουσία και στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας για όσους έχουν φυσική παρουσία.

• Γραμματεία:

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

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη

Τηλ.: 210-98 80 032

E-mail: ets@events.gr

Website: www.events.gr

The first and only approved **TROP-2**-directed ADC²

 **TRODELVY**®
sacituzumab govitecan
200 mg κύβος για πνεύσι ανάστημα για παροσκευή διαλύματος προς έγχυση

For 2L metastatic triple-negative breast cancer

Survival Elevated

**TRODELVY significantly improved survival in
2L and later mTNBC in the Phase 3 ASCENT trial¹**

Median PFS nearly
3x LONGER
than chemotherapy

4.8 months with TRODELVY (95% CI, 4.1–5.8) vs 1.7 months with single-agent chemotherapy (95% CI, 1.5–2.5); HR: 0.43 (95% CI, 0.35–0.54) P<.0001¹¹

Median OS nearly
1 YEAR

11.8 months with TRODELVY (95% CI, 10.5–13.8) vs 6.9 months with single-agent chemotherapy (95% CI, 5.9–7.7); HR: 0.51 (95% CI, 0.41–0.62) P<.0001¹¹

* ASCENT was an international, Phase 3, multicentre, open-label, randomised trial of patients with unresectable locally advanced or metastatic TNBC (N=529). Patients were randomised 1:1 to receive TRODELVY 10 mg/kg IV on Days 1 and 8 every 21 days, or single-agent chemotherapy of the physician's choice (eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine). The primary endpoint was PFS in patients without brain metastases at baseline (88% of the overall study population), as measured by BICR based on RECIST v1.1 criteria.¹

¹ The improvements in PFS and OS in the primary analysis population were consistent with the ITT population (median PFS: 5.6 months vs 1.7 months; HR: 0.41; P<.0001; median OS: 12.1 months vs 6.7 months; P<.0001).¹

2L, second line; ADC, antibody-drug conjugate; BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC, triple-negative breast cancer; TROP-2, trophoblast cell surface antigen 2.

Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Νοέμβριος 2021.

2. Gilead Sciences Press release, November 23, 2021. Trodelvy® (sacituzumab govitecan) Granted European Commission Marketing Authorization for Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in Second Line.

Για την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αποσταθείτε στον ΚΑΚ.

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

Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη Ιατρική Συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Ενδεικτική τιμή 2022: 1.100€ ανά φιαλίδιο.

Παρακαλείστε να αναφέρετε κάθε εικαζόμενη / πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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



 **GILEAD**
Creating Possible

Υπεύθυνη ως εκπρόσωπος του ΚΑΚ για τη συλλογή ΑΕ:

Gilead Sciences Ελλάς Μ. ΕΠΕ, Εθνάρχου Μακαρίου & Μωραϊτίνη 4, 175 64, Παλαιό Φάληρο, Τηλ.: 210 89 30 100

Οι συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος βρίσκονται σε άλλη σελίδα του παρόντος.

GR-TRO-0037(06-2022)



Συνδιοργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Θεραπευτικής Ογκολογίας

Σε συνεργασία:

Α' Χημειοθεραπευτικό - Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένης»

Με την αμέλεια:



Η ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ στην εποχή των πολλαπλών ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ



16-17

Σεπτεμβρίου

2022

Ξενοδοχείο

Makedonia Palace

Θεσσαλονίκη

Χορηγοί:



ALYMSYS[®]

Bevacizumab



WinMedica
Serving Health for Life

Για περισσότερες πληροφορίες:
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής
Οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι
Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827
info@winmedica.gr
www.winmedica.gr

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

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

Νοσοκομιακές Τιμές:

ALYMSYS C/S SOLIN 25MG/ML VIAL X 16 ML 728,89 €
ALYMSYS C/S SOLIN 25MG/ML VIAL X 4 ML 186,89 €

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Κάτοχος Άδειας
Κυκλοφορίας

mAbxience
From lab to life

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: IMFINZI 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg durvalumab. Ένα φιαλίδιο των 2,4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 120 mg durvalumab. Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg durvalumab. Το durvalumab παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωθήθηκε από Κινεζικό/α κρικητούς) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα). Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,0 και οσμωτικότητα περίπου 400 mOsm/kg. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το IMFINZI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου, ανερχόμενου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκκράζουν το PD L1 σε ≥ 1% των καρκινικών κυττάρων και των οποίων η νόσος δεν εξελίχθηκε μετά από χημειο-αντινεοπλασματική με βάση την πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1). Το IMFINZI σε συνδυασμό με ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε ασιπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με εκτεταμένο σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνου του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας και η επιβεβαίωση της πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου. **Έλεγχος του PD-L1 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (ΜΜΚΠ):** Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ πρέπει να αξιολογούνται για τη λήψη θεραπείας με βάση την έκφραση του PD-L1 που επιβεβαιώνεται με μια επικυρωμένη εργαστηριακή μέθοδο (βλ. παράγραφο 5.1). **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση για το IMFINZI ως μονοθεραπεία και το IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το IMFINZI χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας. **Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση του IMFINZI**

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση IMFINZI	Διάρκεια της θεραπείας
Τοπικά προχωρημένος ΜΜΚΠ	10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες ^a	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για ένα έργο 12 μηνών ^b
ΕΣ-ΜΚΠ	1.500 mg ^a σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ^{a,c} κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

^a Ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMFINZI 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg. ^b Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχική ένδειξη εξέλιξης της νόσου έως ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. ^c Ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMFINZI 20 mg/kg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία έως ότου το βάρος αυξηθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg. ^d Να χορηγείται το IMFINZI πριν από τη χημειοθεραπεία την ίδια ημέρα. ^e Όταν το IMFINZI χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, να ανατρέχετε στις Πληροφορίες Συνταγογράφησης για την ετοπιοσίδη και την καρβοπλατίνη ή ασιπλατίνη για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία. Δεν συνιστάται αύξηση της μείωσης της δόσης. Η παύση ή η διακοπή χορήγησης της δόσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας με IMFINZI και συστάσεις αντιμετώπισης

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα ^a	Τροποποίηση της θεραπείας με IMFINZI	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα/ διάμεση πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα	Βαθμού 2 με ALT ή AST > 3-5 x ULN και/ή ολική χολερυθρίνη > 1,5-3 x ULN	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 με AST ή ALT > 5-8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3-5 x ULN		
	Βαθμού 3 με AST ή ALT > 8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 5 x ULN		
	Ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN χωρίς καμία άλλη αιτία		
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολιτίδα ή διάρροια	Βαθμού 2 ή 3	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα ^a	Τροποποίησης της θεραπείας με IMFINZI	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 2-4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Συμπωματική θεραπεία, βλ. παράγραφο 4.8
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή υποφωσφίτιδα/ υπουποφωσιαισμός	Βαθμού 2-4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά
Διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη όπως ενδείκνυται κλινικά
	Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5-3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση)	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα	Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3-6 x ULN, Βαθμού 4 κρεατινίνη ορού > 6 x ULN	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενο από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς)	Βαθμού 2 για >1 εβδομάδα	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3		
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση ^β
Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοσίτιδα/ πολυμυοσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Παύση της δόσης ^c	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης	Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για προώθηση από αντιδράσεις έγχυσης
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	
Λοίμωξη	Βαθμού 3 ή 4	Παύση της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	
Μυασθένεια gravis	Βαθμού 2	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Οποιοδήποτε Βαθμού με σημεία αναπνευστικής ή αυτόνομης ανεπάρκειας	Οριστική διακοπή	
	Βαθμού 3 ή 4		
Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	Παύση της δόσης	Έναρξη 1 mg/kg/ημέρα έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	

^aΚανόν Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, έκδοση 4.03. ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαραγική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο. ^bΕάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 2 έως 3 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, άμεση έναρξη πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μετά την υποχώρηση (Βαθμός 0), έναρξη βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών και να συνέχισι για τουλάχιστον 1 μήνα. ^cΟριστική διακοπή του Imfinzi εάν η

ανειπιθίμτη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας. Για πιθανολογούμενες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργηθεί επαρκής διερεύνηση, ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες εναλλακτικές αιτιολογίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, πρέπει να γίνεται παύση του IMFINZI και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή χρήσης επιπρόσθετων συστηματικών ανοοκαταστατικών, εάν παρατηρείται επιδείνωση ή δεν παρατηρείται βελτίωση. Με τη βελτίωση σε $\leq$ Βαθμό 1, πρέπει να άρχεται βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Μετά την παύση, μπορεί να γίνει επανέναρχη του IMFINZI εντός 12 εβδομάδων, εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βελτιωθούν σε $\leq$ Βαθμό 1 και η δόση των κορτικοστεροειδών έχει μειωθεί σε $\leq$ 10 mg πρεδνιζόνης η ισοδύναμης ανά ημέρα. Το IMFINZI πρέπει να διακοπεί οριστικά σε υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 (σοβαρές) διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες και σε οποιοσδήποτε Βαθμό 4 (απειλητικές για τη ζωή) διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από τις ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με υποκατάσταση ορμονών. Για μη διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες, να γίνεται παύση του IMFINZI για Βαθμό 2 και 3 ανεπιθύμητες ενέργειες έως αποκατάστασης σε $\leq$ Βαθμό 1 ή αρχικής εκτίμησης. Το IMFINZI πρέπει να διακοπεί επί Βαθμού 4 ανεπιθύμητες ενέργειες (με εξαίρεση τα Βαθμού 4 μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα, για τα οποία η απόφαση διακοπής πρέπει να βασίζεται στα συνοδία κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική εκτίμηση). **Ειδικά πληθυσμοί: Παιδιατρικοί πληθυσμοί:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMFINZI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Ηλικιωμένοι:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα. **Νεφρική διαλειτουργία:** Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMFINZI σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική διαλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με βαριές μορφές νεφρική διαλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2). **Ηπατική διαλειτουργία:** Τα δεδομένα από ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική διαλειτουργία είναι περιορισμένα. Λόγω της μικρής συμμετοχής των ηπατικών εργασιατών στην κάθαρση του durvalumab, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMFINZI σε ασθενείς με ηπατική διαλειτουργία, καθώς δεν αναμένεται διαφορά στη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). **Τρόπος χορήγησης:** Το IMFINZI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται ως διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 1 ώρας (βλ. παράγραφο 6.6). Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερσευαστικότητα στις(ες) πρωτεΐνη(ες) ουσια(ε)ς ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ινκλαυσίματα:** Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ινκλαυσίματα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται σαφώς το εμπορικό όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI. Πνευμονίτιδα από ακτινοβόληση παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στον πνεύμονα και η κλινική εμφάνιση πνευμονίτιδας και πνευμονιτιδών από ακτινοβόληση μπορεί να πολύ παρόμοια. Στη μελέτη PACIFIC, σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με τουλάχιστον 2 κύκλους ταυτόχρονης χημειοακτινοθεραπείας εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης, ανέκυψε πνευμονίτιδα ή πνευμονίτιδα από ακτινοβόληση σε 161 (33,9%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 58 (24,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 (3,4% έναντι 3,0%) και Βαθμού 5 συμβάντων (1,1% έναντι 1,7%) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονιτιδών ή πνευμονιτιδών από ακτινοβόληση. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και πρέπει να αποκλειστεί λοιπός λοιμογόνος παράγοντας και σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες, και αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMFINZI και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Η διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας ή διάρροιας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρινολογικές διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδής διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδής ανεύκνωση σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI και η υποθυρεοειδισμός μπορεί να έπεται του υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες θυρεοειδούς πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Ο διαμεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδιδίτις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για τη συστηματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης:** Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης, η οποία μπορεί να εμφανιστεί ως διαβητική μεταβολή που μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν ανιχνευθεί χωρίς, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό υποφωσφοδιαιμία/υποπυρροισμός:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφωσφοδιαιμία ή υποπυρροισμός ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα υποφωσφοδιαιμίας ή υποπυρροισμού. Για τη συμπτωματική υποφωσφοδιαιμία ή τον υποπυρροισμό οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες νεφρών πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMFINZI και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς), τα οποία από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψαν σε ασθενείς που**

έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD-1 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξάνθηματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα:** Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα μυοκαρδίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες:** Δεδομένου του μηχανισμού δράσης του IMFINZI, ενδέχεται να ανακύψουν άλλες πιθανές διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI: μυοστένωση gravis, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα, μηνιγγίτιδα, εγκαυμάτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, όσωση θρομβοπενία και μη λοιμώδης καυστίτιδα και παγκρεατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται για άλλες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.2. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεων. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν IMFINZI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. **Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές:** Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές: βαθμολογία λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG κατά την αρχική εκτίμηση $\geq$ 2, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αυτοάνοσος νόσος εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, ιστορικό σοβαρών διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιστορικές καταστάσεις που έρχονταν συστηματικές ανοοκαταστατικές, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών ($\leq$ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο), μη ελεγχόμενες ταυτόχρονες παθήσεις, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα B ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Εξαιρείται δεδομένων, το durvalumab πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση. Η ασφάλεια της ταυτόχρονης προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβόλησης (PCI) με IMFINZI σε ασθενείς με ΕΣ-ΜΚΠ δεν είναι γνωστή. **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοοκαταστατικών πριν από την έναρξη του durvalumab, εκτός φυσιολογικών δόσεων των συστηματικών κορτικοστεροειδών ($\leq$ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο), δεν συνιστάται λόγω της ενδεχόμενης παρεμβολής τους στη φαρμακοδυναμική δράση και αποτελεσματικότητα του durvalumab. Ωστόσο, μετά την έναρξη του durvalumab μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοοκαταστατικά για τη θεραπεία διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το durvalumab. Δεδομένου ότι οι πρωταρχικοί στόχοι αποβόλης του durvalumab είναι ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσω του δικτυοενδοθηλικού συστήματος ή διαμεσολαβούμενες από το στόχο εναντίωσης, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ durvalumab και χημειοθεραπείας εκτιμήθηκε στη μελέτη CASPIAN και καταδείχθηκε ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με το durvalumab δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ετοποσίλης, της καρβοπλατίνης ή της σιπλατίνης. Επιπλέον, με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική του durvalumab. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του durvalumab. **Κύηση:** Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του durvalumab σε εγκυμονούσες γυναίκες. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, το durvalumab έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και σε ένα μοντέλο αλληλογονίας εγκυμοσύνης σε ποντικό, η διάσπαση του στήματος του PD-L1 αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια. Οι μελέτες σε ζώα με durvalumab δεν είναι ενδεικτικές της αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG1 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και η μεταφορά του durvalumab μέσω του πλακούντα επιβεβαιώθηκε σε μελέτες σε ζώα. Το durvalumab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα και δεν συνιστάται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το durvalumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Το διαθέσιμο τοξικολογικό δεδομένο σε κυμονολογία πηλίκων κατέδειξε χαμηλά επίπεδα durvalumab στο μητρικό γάλα την Ημέρα 28 μετά τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Στους ανθρώπους, τα αντιγόματα μπορούν να μεταφερθούν στο μητρικό γάλα, αλλά η πιθανότητα απορρόφησης και πρόκλησης βλάβης στο νεογνό δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας πιθανός κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. **Γονιμότητα:** Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του durvalumab στη γονιμότητα σε ανθρώπους ή ζώα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανήματος:** Το durvalumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανήματος. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιγραφή των προφίλ ασφαλείας:** Η ασφάλεια του IMFINZI ως μονοθεραπείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 3.006 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους όγκων. Το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βήχας/παραγωγικός βήχας (21,5%), διάρροια (16,3%), εξάνθημα (16,0%), πυρετός (13,8%), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (13,5%), κοιλιακό άλγος (12,7%), κνησμός (10,8%) και υποθυρεοειδισμός (10,1%). Η ασφάλεια του IMFINZI χορηγούμενου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα από 265 ασθενείς με ΜΚΠ. Το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση 1.500 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές (>20%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία (48,7%), αναμία (38,5%), ναυτία (33,6%), κόπωση (32,1%), αλωπεκία (31,3%), θρομβοπενία (21,1%) και λευκopenία (20,0%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Ο Πίνακας 3 απαριθμεί τα συχνότερα εμφανή ανεπιθύμητα γεγονότα στη βάση δεδομένων ασφαλείας της μονοθεραπείας και σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία από τη μελέτη CASPIAN. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου/συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσας συχνότητας. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq$ 1/10), συχνές ($\geq$ 1/100 έως $<$ 1/10), όχι συχνές ($\geq$ 1/1.000 έως $<$ 1/100), σπάνιες ($\geq$ 1/10.000 έως $<$ 1/1.000), πολύ σπάνιες ($<$ 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν IMFINZI ως μονοθεραπεία και IMFINZI σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

	IMFINZI Μονοθεραπεία			IMFINZI σε Συνδυασμό με Χημειοθεραπεία		
	Οποιοσδήποτε Βαθμός (%)		Βαθμός 3-4 (%)	Οποιοσδήποτε Βαθμός (%)		Βαθμός 3-4 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις						
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α	Πολύ συχνές	13,5	0,2	Συχνές	9,1	0,4
Πνευμονία ^{α, γ}	Συχνές	8,9	3,5	Συχνές	5,7	1,9
Καντιντίαση του στόματος	Συχνές	2,1	0	Όχι συχνές	0,8	0
Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μοριών του στόματος ^δ	Συχνές	1,7	<0,1	Συχνές	1,1	0
Γρίπη	Συχνές	1,6	<0,1	Όχι συχνές	0,4	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						
Ουδετεροπενία ^ε				Πολύ συχνές	48,7	29,1
Αναιμία				Πολύ συχνές	38,5	9,1
Θρομβοπενία ^ε				Πολύ συχνές	21,1	6,8
Λευκοπενία ^ε				Πολύ συχνές	20,0	7,9
Εμπύρετη ουδετεροπενία				Συχνές	6,4	5,3
Πανκυταροπενία				Συχνές	3,0	1,5
Άνοση θρομβοπενία ^ε	Σπάνιες	<0,1	<0,1			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος						
Υποθυρεοειδισμός ^ε	Πολύ συχνές	10,1	0,2	Συχνές	9,4	0
Υπερθυρεοειδισμός ^ε	Συχνές	4,6	0	Συχνές	9,8	0
Θυρεοειδίτιδα ^ε	Όχι συχνές	0,8	<0,1	Συχνές	1,5	0
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Όχι συχνές	0,6	<0,1	Συχνές	1,1	0
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Σπάνιες	<0,1	<0,1	Όχι συχνές	0,8	0,8
Υποφυσίτιδα/ Υπουποφυσιασμός	Σπάνιες	<0,1	<0,1			
Άποιος διαβήτης	Σπάνιες	<0,1	<0,1			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Μειωμένη όρεξη				Πολύ συχνές	18,1	0,8
Διαταραχές του νευρικού συστήματος						
Μυαθένεια gravis	Σπάνιες ^ε	<0,1				
Μη λοιμώδης εγκεφαλίτιδα	Μη γνωστές ^δ					
Μηνιγγίτιδα ^ε	Σπάνιες	<0,1	<0,1			
Σύνδρομο Guillain-Barré	Μη γνωστές					
Καρδιακές διαταραχές						
Μυοκαρδίτιδα	Σπάνιες	<0,1	<0,1			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου						
Βήχας/Παραγωγικός βήχας	Πολύ συχνές	21,5	0,4	Πολύ συχνές	14,7	0,8
Πνευμονίτιδα ^ε	Συχνές	3,8	0,9	Συχνές	2,6	0,8
Δυσφωνία	Συχνές	3,1	<0,1	Όχι συχνές	0,8	0
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	0,6	0,1	Όχι συχνές	0,8	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού						
Διάρροια	Πολύ συχνές	16,3	0,6	Συχνές	9,8	1,1
Κοιλιακό άλγος ^δ	Πολύ συχνές	12,7	1,8	Συχνές	8,7	0,4
Κολίτιδα ^ε	Όχι συχνές	0,9	0,3	Όχι συχνές	0,8	0
Ναυτία				Πολύ συχνές	33,6	0,4
Δυσκοιλιότητα				Πολύ συχνές	16,6	0,8
Έμετος				Πολύ συχνές	14,7	0
Στοματίτιδα ^ε				Συχνές	6,0	0,4
Παγκρεατίτιδα ^ε	Όχι συχνές	0,2	0,2			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ή Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{ε, στ}	Συχνές	8,1	2,3	Συχνές	8,7	1,9
Ηπατίτιδα ^{ε, στ}	Όχι συχνές	0,8	0,4	Συχνές	1,9	1,1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού						
Εξάνθημα ^ε	Πολύ συχνές	16,0	0,6	Συχνές	9,4	0
Κνησμός ^{ε, στ}	Πολύ συχνές	10,8	<0,1	Συχνές	7,5	0
Νυκτερινοί ιδρώτες	Συχνές	1,6	<0,1	Όχι συχνές	0,4	0
Δερματίτιδα	Όχι συχνές	0,7	<0,1	Συχνές	1,5	0
Αλωπεκία				Πολύ συχνές	31,3	1,1
Πεμφιγοειδές ^δ	Σπάνιες	<0,1	0			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού						
Μυαλγία	Συχνές	5,9	<0,1	Συχνές	3,4	0
Μυοσίτιδα	Όχι συχνές	0,2	<0,1			
Πολυμυοσίτιδα	Σπάνιες ^ε	<0,1	<0,1			
Αρθραλγία	Πολύ συχνές	10,3	0,3	Συχνές	2,6	0,4
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	3,5	<0,1	Συχνές	1,9	0
Δυσουρία	Συχνές	1,3	0	Συχνές	1,9	0
Νεφρίτιδα ^δ	Όχι συχνές	0,3	<0,1			
Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Σπάνιες	<0,1	0			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης						
Πυρεξία	Πολύ συχνές	13,8	0,3	Συχνές	8,3	0
Περιφερικό οίδημα ^ε	Συχνές	9,7	0,3	Συχνές	6,4	0,8
Κόπωση ^ε				Πολύ συχνές	32,1	3,4
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών						
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^ε	Συχνές	1,6	0,2	Συχνές	1,9	0,4

^α περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, περιαμυγδαλικό απόστημα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. ^β περιλαμβάνει λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από pneumocystis jirovecii, πνευμονία, πνευμονία από αδενοί, πνευμονία βακτηριακή, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από πνευμονόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία από κάντιντα και πνευμονία από λεγιονέλλα. ^γ συμπεριλαμβάνονται της θανατηφόρας έκβασης. ^δ περιλαμβάνει ουλίτιδα, λοίμωξη του στόματος, περιοδοντίτιδα, φλεγμονή του

οδοντικού πολφού, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη. ⁶ περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο. ⁷ περιλαμβάνει θρομβοπενία και αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο. ⁸ περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο. ⁹ περιλαμβάνει αυτόνοστο υποθρεοειδισμό, υποθρεοειδισμό. ¹⁰ περιλαμβάνει υπερθρεοειδισμό και νόσο του Basedow. ¹¹ περιλαμβάνει αυτόνοστο θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα υποείδη. ¹² η αναφαιρίτιδα συνίσταται στις χορηγούμενες από την AstraZeneca κλινικές μελέτες εκτός της συνδυασμένης βάσης δεδομένων ασφαλείας είναι σπάνια χωρίς συμβάντα Βαθμού > 2. ¹³ η αναφαιρίτιδα συνίσταται στις χορηγούμενες από την AstraZeneca κλινικές μελέτες εκτός της συνδυασμένης βάσης δεδομένων ασφαλείας είναι σπάνια και περιλαμβάνει δύο συμβάντα εγκαρσολιτίδας, το ένα ήταν Βαθμού 5 θανατηφόρο (διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εγκαρσολιτίδα) και το άλλο ήταν Βαθμού 2 (αυτόνοστο εγκαρσολιτίδα). ¹⁴ περιλαμβάνει μηνιγγίτιδα και μη λοιμώδη μηνιγγίτιδα. ¹⁵ περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και πόνο στη ράχη. ¹⁶ περιλαμβάνει κοιλίτιδα, εντερίτιδα, εντεροκολιτίδα και πρωκτίτιδα. ¹⁷ περιλαμβάνει στασιμότητα και φλεγμονή βλεννογόνου. ¹⁸ περιλαμβάνει παγκρετίτιδα και παγκρετίτιδα οξεία. ¹⁹ περιλαμβάνει αιμορρορροσφαρίδα της αλανίνης αυξημένη, σπασμωδική αιμορρορροσφαρίδα αυξημένη, ηπατική ένζυμο αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες. ²⁰ περιλαμβάνει ηπατίτιδα, αυτόνοστο ηπατίτιδα, ηπατίτιδα τοξική, παθοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα οξεία, πατατοεξέλιξη και διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα. ²¹ περιλαμβάνει εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδωδοβλαβώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνημοειδές, εξάνθημα φυκταινωδές, ερύθημα, έκζεμα και εξάνθημα. ²² περιλαμβάνει κνησμό γενικευμένο και κνησμό. ²³ περιλαμβάνει πεμφιγοειδές, δερματίτιδα πομφολυγώδη και πέμψημα. Η αναφαιρίτιδα συνίσταται από ολοκληρωμένες και εξελισσόμενες δοκιμές είναι άνω συχνή. ²⁴ πολυμυοσίτιδα (θανατηφόρα) παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με IMFINZI από μη εξελισσόμενη χορηγούμενη κλινική μελέτη εκτός της συνδυασμένης βάσης δεδομένων ασφαλείας: σπάνια σε οποιoδήποτε βαθμό, σπάνια σε Βαθμό 3 ή 4 ή 5. ²⁵ περιλαμβάνει αυτόνοστο νεφρίτιδα, δίδυμο νεφρίτιδα στην ουροφόρο ανώτερη ουρήθρα, νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα μεμβρινώδη. ²⁶ περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση. ²⁷ περιλαμβάνει κόπωση και εξασθένιση. ²⁸ περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγκυση αντίδραση και κίνδυνο με έμφραξη την ημέρα χορήγησης της δόσης ή 1 ημέρα μετά τη χορήγηση της δόσης. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Το IMFINZI έχει συνδεθεί πιο συχνά με διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών διαμεσολαβούμενων ενεργειών, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του IMFINZI. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες αντικατοπτρίζουν τη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας 3.006 ασθενών, η οποία περιλαμβάνει τη Μελέτη PACIFIC και επιπρόσθετες μελέτες σε ασθενείς με διάφορους σημερινούς άγκυρος σε ενδείξεις για τις οποίες το durvalumab δεν είναι εγκεκριμένο. Σε όλες τις μελέτες, το IMFINZI χορηγήθηκε σε δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 3 ή 4 εβδομάδες. Λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του IMFINZI όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στην περίπτωση που παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε σύγκριση με το IMFINZI ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI (n = 3.006) πολλοί τύποι (όργανα), διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 107 (3,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 σε 23 (0,8%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 2 (<0,1%) ασθενείς και Βαθμού 5 σε 6 (0,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 57 ημέρες (εύρος: 2-785 ημέρες). Εξήντα τέσσερις από τους 107 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα), 2 ασθενείς έλαβαν επίσης νιφελιμυμπίτη και 1 ασθενής έλαβε επίσης κυκλοσπορίνη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 38 ασθενείς. Αποκατάσταση σημειώθηκε σε 58 ασθενείς. Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε συχνότερα στους ασθενείς στη Μελέτη PACIFIC, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με ταυτόχρονο χημειοακτινοβολία εντός 1-42 μερών πριν από την έναρξη της μελέτης (10,7%), απ' ό,τι στους άλλους ασθενείς στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας (2,2%). Στη μελέτη PACIFIC (n = 475 στο σκέλος IMFINZI και n = 234 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 51 (10,7%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI και σε 16 (6,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 8 (1,7%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 6 (2,6%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο και Βαθμού 5 (θανατηφόρο) σε 4 (0,8%) ασθενείς υπό IMFINZI έναντι 3 (1,3%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI ήταν 53 ημέρες (εύρος: 3-341 ημέρες) έναντι 55,5 ημερών (εύρος: 2-231 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI, 44 από τους 51 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 28 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 2 ασθενείς έλαβαν επίσης νιφελιμυμπίτη. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 11 από τους 16 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Υποχώρησε επιπλέον σε 27 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI έναντι 6 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα ηπατίτιδα ανέκυψε σε 36 (1,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 19 (0,6%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (<0,1%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρο) σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 67 ημέρες (εύρος: 7-333 ημέρες). Είκοσι πέντε από τους 36 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Δύο ασθενείς έλαβαν επίσης θεραπεία με μορφολινάιδη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 7 ασθενείς. Υποχώρησε επιπλέον σε 22 ασθενείς. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κοιλίτιδα.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα κοιλίτιδα ή διάρροια ανέκυψαν σε 52 (1,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 9 (0,3%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 73 ημέρες (εύρος: 1-394 ημέρες). Τριάντα τέσσερις από τους 52 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης θεραπεία με νιφελιμυμπίτη και 1 ασθενής έλαβε επίσης μορφολινάιδη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 9 ασθενείς. Υποχώρησε επιπλέον σε 39 ασθενείς. **Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα ενδοκρανιακές.** Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό υποθρεοειδισμός. Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα υποθρεοειδισμός ανέκυψε σε 222 (7,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 4 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 85 ημέρες (εύρος: 5-62 ημέρες). Από τους 222 ασθενείς, 218 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, 5 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα) για διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό υποθρεοειδισμό ακολουθούμενη από ορμονική υποκατάσταση. Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό υποθρεοειδισμού. **Διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό υπερθρεοειδισμός.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα υπερθρεοειδισμός ανέκυψε σε 43 (1,4%) ασθενείς,

δεν υπήρξαν περιστατικά Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 43 ημέρες (εύρος: 1-196 ημέρες). 39 από τους 43 ασθενείς έλαβαν ιατρική θεραπεία (θειαζολιδίνη, καρβιμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερυπερλικό, αποκλειστές διαύλων σβεστίου ή β αποκλειστές), 12 ασθενείς έλαβαν θυροξίνη όταν ο υπερθρεοειδισμός μετρήσε σε υποθρεοειδισμό, 11 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 4 από τους 11 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω υπερθρεοειδισμού. Υποχώρησε επιπλέον σε 35 ασθενείς. Δεκαοκτώ ασθενείς παρουσίασαν υποθρεοειδισμό μετά από υπερθρεοειδισμό. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδα.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 11 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 106 ημέρες (εύρος: 14-106 ημέρες). Από τους 11 ασθενείς, 9 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, 1 ασθενής έλαβε υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα) ακολουθούμενη από ορμονική υποκατάσταση. Το IMFINZI διακόπηκε σε έναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδας. Δύο ασθενείς παρουσίασαν υποθρεοειδισμό μετά από θυρεοειδίτιδα. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 12 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 3 (<0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 145,5 ημέρες (εύρος: 20-547 ημέρες). Όλοι οι 12 ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή, 4 από τους 12 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Υποχώρησε επιπλέον σε 3 ασθενείς. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη.** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη ανέκυψε σε 1 (< 0,1%) ασθενή (Βαθμού 3). Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 43 ημέρες. Ο ασθενής έλαβε ενδοκρινική θεραπεία και το IMFINZI διακόπηκε λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. Το συμβάν υποχώρησε για τον ασθενή. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφωσφαιμία/υποοπισφαιμία:** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας με μονοθεραπεία IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφωσφαιμία/υποοπισφαιμία ανέκυψε σε 2 (< 0,1%) ασθενείς, και στους δύο Βαθμού 3. Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή για τα συμβάντα ήταν 44 ημέρες και 50 ημέρες. Και οι δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και το IMFINZI διακόπηκε σε έναν ασθενή λόγω διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα υποφωσφαιμία/υποοπισφαιμία. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα:** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεφρίτιδα ανέκυψε σε 9 (<0,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 87 ημέρες (εύρος: 29-393 ημέρες). Εξή (0,2%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα) και 1 ασθενής έλαβε επίσης μορφολινάιδη. Το IMFINZI διακόπηκε σε 5 ασθενείς. Υποχώρησε επιπλέον σε 6 ασθενείς. **Διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα:** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψαν σε 45 (1,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 12 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνισή ήταν 41 ημέρες (εύρος: 4-333 ημέρες). Είκοσι από τους 45 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg prednizolone ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Το IMFINZI διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρησε επιπλέον σε 31 ασθενείς. **Σχετιζόμενες με την έγκυση αντιδράσεις:** Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IMFINZI σχετιζόμενες με την έγκυση αντιδράσεις ανέκυψαν σε 49 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,2%) ασθενείς. Δεν υπήρξαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. **Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά:** Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με durvalumab ως μονοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μετατόπιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 2,6% για την αυξημένη αιμορρορροσφαρίδα της αλανίνης, 3,6% για την αυξημένη σπασμωδική αιμορρορροσφαρίδα, 0,5% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 5,7% για την αυξημένη αμυλάση και 5,6% για την αυξημένη λιπίδα. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν < ULN σε οποιoδήποτε βαθμό > ULN ήταν 18,8% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν > ULN σε οποιoδήποτε βαθμό < ULN ήταν 18,1%. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με durvalumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, το ποσοστό που εμφάνισαν μετατόπιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 4,9% για την αυξημένη αιμορρορροσφαρίδα της αλανίνης, 4,6% για την αυξημένη σπασμωδική αιμορρορροσφαρίδα, 3,4% για την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, 4,8% για την αυξημένη αμυλάση και 8,1% για την αυξημένη λιπίδα. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν < ULN σε οποιoδήποτε βαθμό > ULN ήταν 17,7% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν > ULN σε οποιoδήποτε βαθμό < ULN ήταν 31,3%. **Ανοσογονικότητα:** Η ανοσογονικότητα του IMFINZI ως μονοθεραπείας βασίζεται σε συγκριτωικά δεδομένα από 2.280 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMFINZI 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 20 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες ως μονοθεραπεία ή ήταν αξιολογούμενη για την παρούσα αντιστοιχία κατά του φαρμάκου (ADA). Εξήντα εννέα ασθενείς (3,0%) που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADA στη θεραπεία. Εξωεπιδερμική αντίγραση (nAb) κατά του durvalumab ανιχνεύθηκαν στο 0,5% (12/2.280) των ασθενών. Η παρούσα ADA δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην ασφάλεια. Δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών για τον προσδιορισμό της επίδρασης των ADA στην αποτελεσματικότητα. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αναμένεται ελαφρώς χαμηλότερη έκθεση σε ADA θετικούς ασθενείς, ωστόσο, η μείωση της φαρμακοκινητικής έκθεσης είναι μικρότερη από 30% σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Στη μελέτη CASPIAN, από τους 201 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMFINZI 1.500 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ήταν αξιολογούμενη για την παρούσα ADA, 0 (0%) ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADA στη θεραπεία. Η επίπτωση του θετικού αποτελέσματος στην ανίχνευση ADA στη θεραπεία επί της φαρμακοκινητικής, η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του durvalumab δεν ήταν αξιολογώσιμες, καθώς κανένα δείγμα των ασθενών που εξετάστηκαν δεν ήταν θετικό στην ανίχνευση ADA στη θεραπεία με durvalumab. **Ηλικιωμένοι:** Δεν αναφέρθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και των νεότερων ασθενών. Τα δεδομένα από ασθενείς με MMK1 και ES MMK1 ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα. **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 οποιoδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με durvalumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να εφαρμόζεται άμεσος κατάλληλος συμπτωματικός αγωγή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:** **5.1 Φαρμακοφάρμακοις ιδιότητες:** **Φαρμακοδυναμική κατηγορία:** PD 1/PDL 1 (Πρωτεΐνη 1 προγραμματιζόμενου κυτταρικού θανάτου /

συνδέτης θανάτου 1) αναστολείς, κωδικός ATC: L01FF03. **Μηχανισμός δράσης:** Η έκφραση της πρωτεΐνης συνδέει προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1) είναι μία προσαρμόζομενη ανοσολογική ανταπόκριση που βοηθά τους όγκους να αποφεύγουν την ανίχνευση και την εξάλειψη από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο PD-L1 μπορεί να επαχθεί από φλεγμονώδη σήματα (π.χ. IFN-γ) και μπορεί να εκφραστεί τόσο σε καρκινικά κύτταρα όσο και σε σχετιζόμενα με τον όγκο ανοσοκύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Ο PD-L1 αποκλείει τη λειτουργία και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς PD-1 και CD80 (B7.1). Με τη σύνδεση στους υποδοχείς του, ο PD-L1 επηρεάζει αρνητικά την κυτταροτοξική δραστηριότητα των T-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών. Το durvalumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανσοσφαιρίνης G1 κάπα (IgG1κ) που αποκλείει εκλεκτικά την αλληλεπίδραση του PD-L1 με τους PD-1 και CD80 (B7.1). Το durvalumab δεν επάγει εξάρτησιμη από το αντίσωμα κυτταρομεσοαλβουμίνη κυτταροτοξικότητα (ADCC). Ο εκλεκτικός αποκλεισμός των αλληλεπιδράσεων PD-L1/PD-1 και PD-L1/CD80 ενισχύει τις αντικαρκινικές ανοσολογικές ανταποκρίσεις και αυξάνει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. **Κλινικά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Οι δόσεις durvalumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες MMKP και ΕΖ-ΜΚΠ. Με βάση τη μοντελοποίηση και την προσομοίωση της έκθεσης, της σκέσης ασφάλειας-έκθεσης και των συγκρίσεων των δεδομένων έκθεσης-αποτελεσματικότητας, δεν υπάρχουν αναμενόμενες κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των δόσεων durvalumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες. **ΜΜΚΠ – Μελέτη PACIFIC:** Η αποτελεσματικότητα του IMFINZI αξιολογήθηκε στη μελέτη PACIFIC, μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε 713 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ΜΜΚΠ. Οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 2 κύκλους πλήρους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπεία εντός 1 έως 42 ημερών πριν από την έναρξη της μελέτης και είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1. Ενεννιά δύο τους εκάτω των ασθενών είχαν λήξει συνολική δόση 54 έως 66 Gy ακτινοβολίας. Η μελέτη απέκλεισε την ένταξη ασθενών, των οποίων ν ένας είχε εξελιχθεί μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία, ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε οποιοδήποτε αντίσωμα anti-PD-1 ή anti-PD-L1, ασθενών με ενεργή ή προηγούμενη επιβεβαιωμένη αυτοάνοση νόσο εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης, με ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, με ιστορικό σοβαρών διαμεσοαλβουμινών από το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών, με ιατρικές καταστάσεις που έρχονταν συστηματικής ανοσοκαταστολής, εκτός από τη φυσιολογική δόση συστημικών κορτικοστεροειδών, με ενεργό ψυμψατισμό ή πατίτιδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενών που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) ή 10 mg/kg εικονικού φαρμάκου (n = 237) μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 2 εβδομάδες για έως και 12 μήνες ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή επιβεβαιωμένης εξελίξης της νόσου. Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε κατά φύλο, ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών) και κατάσταση καπνίσματος (καπνιστής έναντι μη καπνιστή). Στάθ ασφαλείας που παρουσίαζαν έλεγχο της νόσου στους 12 μήνες δόθηκε η επιλογή να αναλάβουν τη θεραπεία έως την εξελίξη της νόσου. Οι εκτιμήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 του όγκου τους. Όπου ήταν διαθέσιμα, αρχειακά δείγματα ιστών όγκου που ελήφθησαν πριν από τη θεραπεία ήγουν ακτινοθεραπεία ελέγχθηκαν αναδρομικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα όγκου (TC), χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Από τους 713 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν, το 63% των ασθενών παρέχει δείγμα ιστού επαρκούς ποιότητας και ποσότητας για τον προσδιορισμό της έκφρασης του PD-L1 και στο 37% ήταν μη γνωστό. Τα δημογραφικά και χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (70%), ηλικία ≤ 65 ετών (45%), ηλικία ≥ 75 ετών (8%), Λευκοί (69%), Ασιάτες (27%), Άλλοι (4%), ενεργό καπνιστές (16%), πρώην καπνιστές (75%), ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (9%). Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG 0 (49%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG 1 (51%). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: Στάδιο IIIA (53%), Στάδιο IIIB (45%), υπομώδους πλακώδους ιστολογικού τύπου (46%), μη πλακώδους ιστολογικού τύπου (54%). Από τους 451 ασθενείς με διαθέσιμη έκφραση του PD-L1, το 67% παρουσίαζαν έκφραση TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1 24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] και το 33% παρουσίαζε έκφραση TC < 1%. Τα δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος του IMFINZI έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την PFS στους 12 μήνες (PFS 12) και τους 18 μήνες (PFS 18) από την τυχαίοποίηση, τον Χρόνο από την Τυχαίοποίηση έως τη Δεύτερη Εξέλιξη (PFS2). Η PFS εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένων Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμψηφισμό όγκους (RECIST) v1.1. Η μελέτη κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με IMFINZI σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [HR = 0,68 (95% CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. Στην ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών, με διάμεση παρακολούθηση 34,2 μήνες, το IMFINZI συνέχισε να επιδεικνύει βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) και ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωσης (PFS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της OS και της PFS από την πρωταρχική ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

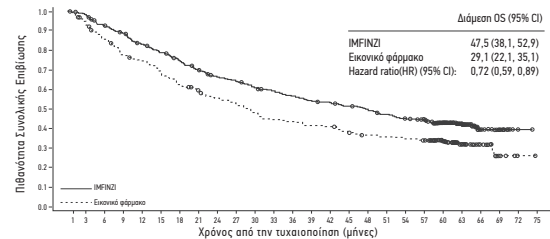
Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη PACIFIC

	Πρωταρχική Ανάλυση*		Ανάλυση Παρακολούθησης 5 Ετών ^β	
	IMFINZI (n = 476)	Εικονικό φάρμακο (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Εικονικό φάρμακο (n = 237)
OS				
Αριθμός θανάτων (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
σφιγίλευρη p-τιμή (95% CI)	0,00251			
OS στους 24 μήνες (%) (95% CI)	66,3% (61,7%, 70,4%)	55,6% (48,9%, 61,3%)	66,3% (61,8%, 70,4%)	55,3% (48,6%, 61,4%)
p-τιμή	0,005			
OS στους 48 μήνες (%) (95% CI)			49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS στους 60 μήνες (%) (95% CI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)

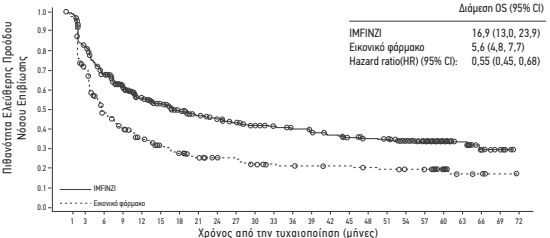
	Πρωταρχική Ανάλυση*		Ανάλυση Παρακολούθησης 5 Ετών ^β	
	IMFINZI (n = 476)	Εικονικό φάρμακο (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Εικονικό φάρμακο (n = 237)
PFS				
Αριθμός συμβάντων (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,03, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p-τιμή	p < 0,0001			
PFS στους 12 μήνες (%) (95% CI)	55,9% (51,0%, 60,4%)	35,3% (29,0%, 41,7%)	55,7% (51,0%, 60,2%)	34,5% (28,3%, 40,8%)
PFS στους 18 μήνες (%) (95% CI)	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)	49,1% (44,2%, 53,8%)	27,5% (21,6%, 33,6%)
PFS στους 48 μήνες (%) (95% CI)			35,0% (29,9%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS στους 60 μήνες (%) (95% CI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2 ^γ				
Διάμεση PFS2 (μήνες) (95% CI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-τιμή	p < 0,0001			

* Πρωταρχική ανάλυση της PFS κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 13 Φεβρουαρίου 2017. Πρωταρχική ανάλυση της OS και της PFS2κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 22 Μαρτίου 2018. ^β Ανάλυση της OS και της PFS στην επανεξέταση, κατά την αποκοπή δεδομένων (data cut-off) στις 11 Ιανουαρίου 2021. ^γ Η PFS2 ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαίοποίησης έως την ημερομηνία δεύτερης εξέλιξης της νόσου (που ορίζεται από τα τοπικά πρότυπα κλινικής πρακτικής) ή τον θάνατο. NR: Δεν επετεύχθη. Οι καρμπύλες Kaplan Meier της συνολικής επιβίωσης και της ελεύθερης πρόδου νόσου επιβίωσης από την ανάλυση της παρακολούθησης 5 ετών παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2.

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης

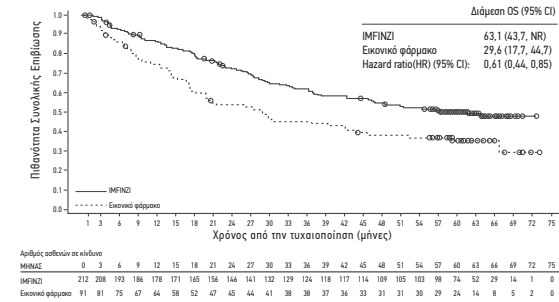


Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Πρόδου Νόσου Επιβίωσης

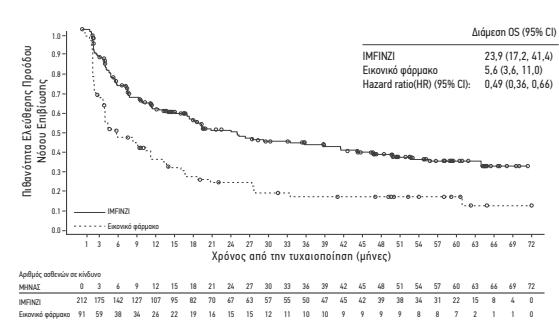


Η βελτίωση στην PFS και την OS υπέρ των ασθενών που έλαβαν IMFINZI σε σύγκριση με εικονικούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, της κατάστασης μετάλλαξης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και της ιστολογίας. **Μεταγενέστερη ανάλυση υπο-ομάδας ανά έκφραση του PD-L1:** Έχουν διεξαχθεί επιπροσθέτως αναλύσεις υπο ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 του όγκου (≥ 25%, 1 24%, ≥ 1%, < 1%) και για τους ασθενείς των οποίων η κατάσταση του PD-L1 δεν μπορεί να καθορισθεί (PD-L1 μη γνωστό). Τα αποτελέσματα της PFS και της OS από την ανάλυση παρακολούθησης 5 ετών συνοψίζονται στις Εικόνες 3, 4, 5 και 6.

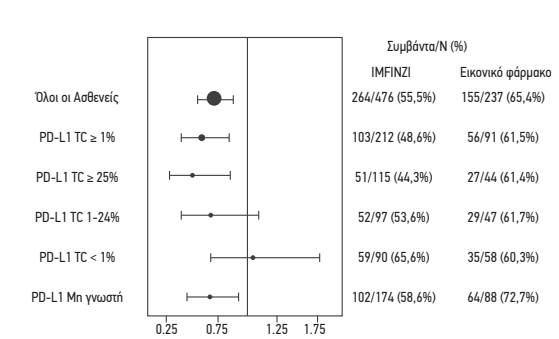
Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης για PD-L1 TC ≥ 1%



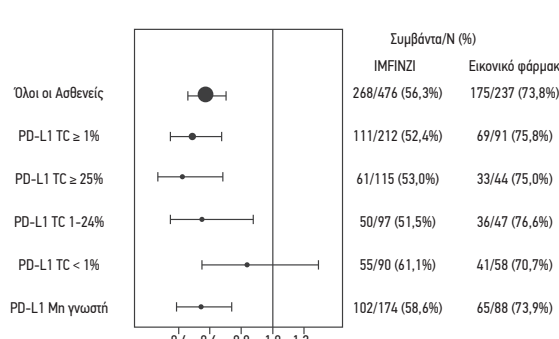
Εικόνα 4. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Προόδου Νόσου Επιβίωσης για PD-L1 TC ≥ 1%



Εικόνα 5. Δενδρογράμμο της Συνολικής Επιβίωσης ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1



Εικόνα 6. Δενδρογράμμο της Ελεύθερης Προόδου Νόσου Επιβίωσης ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1



Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού στην υποομάδα ασθενών με PD-L1 TC ≥ 1% παρουσίαζε συνέπεια με την πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, όπως και της υποομάδας ασθενών με PD-L1 TC < 1%. **Εκβάσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς:** Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, η λειτουργικότητα και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την έννοια αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 και το C30 αξιολογήθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση, κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 8 εβδομάδες, ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες έως την ολοκλήρωση της περιόδου θεραπείας ή τη διακοπή του IMFINZI λόγω τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου. Η συμμόρφωση ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με IMFINZI και εικονικό φάρμακο (83% έναντι 85,1% των συνολικών αξιολογημένων εντύπων που συμπληρώθηκαν). Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργικότητα και τη HRQoL μεταξύ

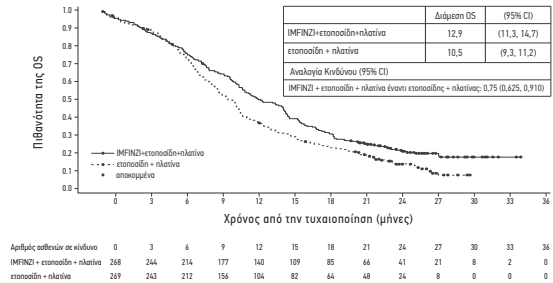
των ομάδων του IMFINZI και του εικονικού φαρμάκου. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης έως την Εβδομάδα 48, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων του IMFINZI και του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα, τη λειτουργικότητα και τη HRQoL (όπως εκτιμήται από διαφορά μεγαλύτερη από ή ίση με 10 μονάδες). **ΜΚΠ – Μελέτη CASPIAN:** Η CASPIAN ήταν μια κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του IMFINZI με ή χωρίς tremelimumab σε συνδυασμό με ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. Η CASPIAN ήταν για ταυχοοπιθήκωση, ανοιχτής επισημότητας, πολυκεντρική μελέτη σε 805 ασθενείς με ΕΣ ΜΚΠ που δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες, με λειτουργική κατάσταση κατά POU/ECOG 0 ή 1, σωματικό βάρος > 30 kg, κατάλληλους για λήψη θεραπευτικού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση την πλάτινα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ΜΚΠ, με προσδόκιμο ζωής ≥12 εβδομάδες, τουλάχιστον μία βλάβη-στόχο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 και επαρκή λειτουργία οργάνων και μυελού των οστών. Οι ασθενείς με συμπτωματικές ή θεραπευτικές εγκατελεμένες μεταστάσεις ήταν επιλέξιμοι. Η μελέτη απέκλειπε ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ακτινοβολία στο θώρακα, ιστορικό ενεργού πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας, αυτοάνοσες διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του παρανεοπλασματικού συνδρόμου (PNS), ενεργές ή προηγούμενες καταγεγραμμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές, χρήση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη δόση της θεραπείας εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενεργή ψωριασική ή πατιτίδα Β ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMFINZI. Η ταυχοοπιθήκωση στρωματοοιδήκωτη σύμφωνα με την προγραμματισμένη θεραπεία με βάση την πλάτινα (καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη) στον κύκλο 1. Οι ασθενείς ταυχοοπιθήκωτηκαν 1: 1 για να λάβουν: • Σκέλος 1: IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg + ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. • Σκέλος 2: IMFINZI 1.500 mg + ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. • Σκέλος 3: Είτε καρβοπλατίνη (AUC 5 ή 6 mg/ml/min) είτε σισπλατίνη (75 80 mg/m²) την Ημέρα 1 και ετοπιοσίδη (80 100 mg/m²) ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 2 και 3 κάθε κύκλο 21 ημερών για 4 έως 6 κύκλους. Για τους ασθενείς που ταυχοοπιθήκωτηκαν στο Σκέλος 1 και 2, ετοπιοσίδη και είτε η καρβοπλατίνη είτε η σισπλατίνη περιόριστikan σε 4 κύκλους σε πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες μετά την ταυχοοπιθήκωση. Η μονοθεραπεία με IMFINZI συνεκίστασε κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η χρήση μονοθεραπείας IMFINZI επιτρεπόταν πέραν της εξέλιξης της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και αποκόμιζε κλινικό όφελος όπως καθοριστική κατά τον ερευνητή. Οι ασθενείς που ταυχοοπιθήκωτηκαν στο Σκέλος 3, είχαν τη δυνατότητα να λάβουν συνολικά έως και 6 κύκλους ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη. Μετά την ολοκλήρωση της ετοπιοσίδη + πλάτινας, η προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (PCI) επιτράπηκε μόνο στο Σκέλος 3 κατά την κρίση του ερευνητή. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 από την ημερομηνία της ταυχοοπιθήκωσης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι να επιβεβαιωθεί ή αντικειμενική εξέλιξη της νόσου. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η Συνολική Επιβίωση (OS) του IMFINZI + ετοπιοσίδη + πλάτινα (Σκέλος 2) έναντι ετοπιοσίδη + πλάτινας μόνο (Σκέλος 3) και IMFINZI + tremelimumab + ετοπιοσίδη + πλάτινα μόνο (Σκέλος 1) έναντι ετοπιοσίδη + πλάτινας μόνο (Σκέλος 3). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS). Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), τα ορόσημα OS και PFS και οι Εκβάσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (PRO). Οι PFS και ORR αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τη εκτίμησή του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά σταθμισμένα μεταξύ των δύο οσέλων της μελέτης (268 ασθενείς στο Σκέλος 2 και 269 ασθενείς στο Σκέλος 3). Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (69,6%), ηλικία ≥ 65 ετών (39,6%), διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος 28 έως 82 ετών), Λευκοί (83,8%), Ασιάτες (14,5%), μαύροι ή Αφροαμερικανοί (0,9%), άλλοι (0,6%), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (96,1%), ενεργοί ή πρώην καπνιστές (93,1%), ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (6,9%). Κατάσταση Απόδοσης κατά POU/ECOG 0 (35,2%), Κατάσταση Απόδοσης κατά POU/ECOG 1 (64,8%), Στάδιο IV 90,3%, 24,6% των ασθενών είχαν λάβει σισπλατίνη και το 74,1% των ασθενών είχαν λάβει καρβοπλατίνη. Στο Σκέλος 3, το 56,8% έλαβαν 6 κύκλους ετοπιοσίδη + πλάτινας και το 7,8% των ασθενών έλαβαν PCI. Σε μια προγραμματισμένη ενδιάμεση (πρωταρχική) ανάλυση, η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) με το IMFINZI + ετοπιοσίδη + πλάτινα (Σκέλος 2) έναντι ετοπιοσίδη + πλάτινας μόνο (Σκέλος 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Παρόλο που δεν εξετάστηκε επίσημα ως προς τη σημαντικότητα, το IMFINZI + ετοπιοσίδη + πλάτινα κατέδειξε βελτίωση στην PFS έναντι ετοπιοσίδη + πλάτινας μόνο [HR=0,78 (95% CI: 0,645, 0,936)]. Στην προγραμματισμένη ανάλυση παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια: 25,1 μήνες), το IMFINZI + ετοπιοσίδη + πλάτινα (Σκέλος 2) έναντι ετοπιοσίδη + πλάτινας (Σκέλος 3) συνέχισε να καταδεικνύει βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS). Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS), της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS), του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DoR) από την προγραμματισμένη ανάλυση παρακολούθησης συνοψίζονται στον Πίνακα 5, οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (OS) και την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) παρουσιάζονται στις Εικόνες 7 και 8. **Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη CASPIAN***

	Σκέλος 2: IMFINZI + ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=268)	Σκέλος 3: ετοπιοσίδη και είτε καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη (n=269)
OS		
Αριθμός των θανάτων (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (95% CI) ^a	0,75 (0,625, 0,910)	
p- τιμή ^b	0,0032	
OS στους 18 μήνες (%) (95% CI)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
PFS		
Αριθμός των συμβάντων (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)
HR (95% CI) ^a	0,80 (0,665, 0,959)	
PFS στους 6 μήνες (%) (95% CI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)
PFS στους 12 μήνες (%) (95% CI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)
ORR n (%) (95% CI)^d	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)

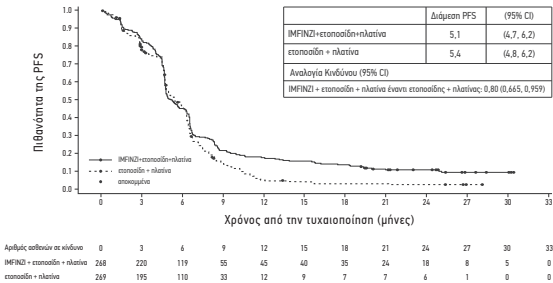
Πλήρης Ανταπόκριση η (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Μερική Ανταπόκριση η (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)^{a,c}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

^a Ανάλυση της παρακολούθησης των OS, PFS, ORR και DoR με αποκοπή των δεδομένων 27 Ιανουαρίου 2020. ^β Η ανάλυση διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάστασης, προσαρμόζοντας την προγραμματισμένη θεραπεία πλάτινας στον Κύκλο 1 (καρβοπλατίνη ή αισιπλατίνη) και χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες κατάστασης της προσέγγισης συσχέτισης. ^γ Κατά την ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων 11 Μαρτίου 2019) η p-τιμή της OS ήταν 0,0047, η οποία πληρούσε το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας του 0,0178 για 4% συνολικά αμφίπλευρη τιμή α, με βάση τη συνάρτηση δόσωσης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming με τον πραγματικό αριθμό συμβάντων που παρατηρήθηκαν. ^δ Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση. ^ε Εκ των υστέρων ανάλυση.

Εικόνα 7. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS)



Εικόνα 8. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS)



Ανάλυση υποομάδας: Οι βελτιώσεις στη Συνολική Επιβίωση (OS) υπέρ των ασθενών που έλαβαν IMFINZI + ετοποσιδ + πλάτινα σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ετοποσιδ + πλάτινα μόνο παρατηρήθηκαν με συνέπεια σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τα δημογραφικά στοιχεία, τη γεωγραφική περιοχή, τη χρήση καρβοπλατίνης ή αισιπλατίνης και τα χαρακτηριστικά της νόσου. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχώρηση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το dυνvalumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των καρκίνων νεοπλασμάτων (εκτός από του όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αιμοποιητικού συστήματος και τα νεοπλασματα του λεμφοειδούς ιστού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η φαρμακοκινητική (PK) του dυνvalumab εκτιμήθηκε για το IMFINZI ως μονοθεραπεία και ως θεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η φαρμακοκινητική (PK) του dυνvalumab μελετήθηκε σε 2.903 ασθενείς με αιματώδεις όγκους με δόσεις που κυμαίνονταν από 0,1 έως 20 mg/kg χορηγούμενες ενδοφλέβια μία φορά κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες. Η φαρμακοκινητική έκθεση αυξήθηκε περιοριστό από δόσο-αναλογικά (μην γραμμική PK) σε δόσεις < 3 mg/kg και αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις ≥ 3 mg/kg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 16 εβδομάδες. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 1.878 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με dυνvalumab σε εύρος δόσεων ≥ 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) ήταν 5,64 l. Η κάθαρση (CL) του dυνvalumab μειώθηκε με τον χρόνο, με αποτέλεσμα μία γεωμετρική μέση κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}) 8,16 ml/h την Ημέρα 365, η μείωση της CL_{ss} δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), με βάση την αρχική εκτίμηση CL, ήταν περίπου 18 ημέρες. Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ της φαρμακοκινητικής του dυνvalumab ως μονός παράγοντας και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής του dυνvalumab είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης. **Ειδικόι πληθυσμοί:** Η ηλικία (19 96 ετών), το σωματικό βάρος (31 149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), τα επίπεδα κρεατινίνης, ο διαλυτός PD L1, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECGO δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του dυνvalumab. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Η ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 60 έως 89 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30 έως 59 ml/min) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του dυνvalumab. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 29 ml/min) στη φαρμακοκινητική του dυνvalumab δεν είναι γνωστή. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:** Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ≤ULN και AST <ULN ή χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 > ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του dυνvalumab. Η επίδραση της μέτριας (χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 > ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή της σοβαρής (χολερυθρίνη > 3 > ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του dυνvalumab δεν είναι γνωστή, ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικών οδών, η μεταβολή στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στο dυνvalumab. **5.3 Προκλινικά**

δεδομένα για την ασφάλεια: **Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση:** Η ενδεχόμενη καρκινογόνος και γονοτοξική δράση του dυνvalumab δεν έχουν εκτιμηθεί. **Αναπαραγωγική τοξικολογία:** Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, το μονοκλάτι PD 1/PD L1 διαβραμνίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης, διατηρώντας τη μητρική ανοσική ανεκτικότητα στο έμβρυο και σε μοντέλα αλλογενούς εγκυμοσύνης σε ποντίκι, η διάσπαση του σήματος του PD-L1 αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση του dυνvalumab σε έγκυους κυνολογικούς πιθήκους, από την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης έως τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης περίπου 18 φορές υψηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν στην κλινική δοσολογία των 10 mg/kg dυνvalumab (με βάση την AUC), συσχετίστηκε με μεταφορά στον πλακούντα, αλλά όχι με μητρική τοξικότητα ή επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, την έκβαση της εγκυμοσύνης ή την μεταγεννητική ανάπτυξη. Αμελέτες επίπεδα dυνvalumab βρέθηκαν στο γάλα κυνολογικών πιθήκων την Ημέρα 28 μετά τη γέννηση. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόσεων:** Ισotivn, Ισotivn υδροχλωρική μονοϋδρική, Τρεαολόζη διυδρική, Πολυσορβικό 80, Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες:** Εξαιρείται μελέτην σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** **Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:** 3 χρόνια. **Αραιωμένο διάλυμα:** Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήσή της καταδεικνύεται για έως 30 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας. Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι χρόνοι σύμβασης κατά την χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα ήταν κανονικά περισσότερο από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C), εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες όποιες συνθήκες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 3. **6.5 Φύση και στατιστικά του περιεχτι:** 2,4 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πόμω εισχώρησης και μία γκρι αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου που περιέχει 120 mg dυνvalumab. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου. 10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πόμω εισχώρησης και μία λευκή αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου που περιέχει 500 mg dυνvalumab. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλες χειρισμοί:** **Προετοιμασία του διαλύματος:** Το IMFINZI παρέχεται ως φιαλίδιο μονής δόσης και δεν περιέχει κανένα συντηρητικό, πρέπει να τηρείται άσπρη τεχνική. • Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για ωματίδια και αποχρωματισμό. Το IMFINZI είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά ωματίδια. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. • Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο από το(α) φιαλίδιο(α) IMFINZI και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 15 mg/ml. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα. • Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο. **Χορήγηση:** • Χορηγείτε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια για 1 ώρα μέσω μιας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα εν-σειρά (in line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm. • Μην συγχωρεύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Σουηδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/18/1322/002 120 mg φιαλίδιο, EU/1/18/1322/001 500 mg φιαλίδιο. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 13 Ιουνίου 2022.

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

Περιγραφή Προϊόντος	Λιανική Τιμή	Χονδρική Τιμή	Νοσοκομειακή Τιμή
IMFINZI C/S.SOL.IN 50MG/ML 1 vial x 10 ml	2.487,34 €	2.283,75 €	2.053,35 €
IMFINZI C/S.SOL.IN 50MG/ML 1 vial x 2.4 ml	627,47 €	548,10 €	492,80 €

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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό

νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες** για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Trodelvy 200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα φιαλίδιο με κόνι περιέχει 200 mg sacituzumab govitecan. Μετά την ανασύσταση, ένα mL διαλύματος περιέχει 10 mg sacituzumab govitecan. Το sacituzumab govitecan είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στρέφεται κατά του Trop -2. Το sacituzumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (hRS7 IgG1k) που αναντρωρίζει το Trop -2. Το μικρό μόριο SN-38 είναι ένας αναστολέας τοποϊσομεράσης Ι, το οποίο συνδέεται ομοιοπολικά με το αντίσωμα μέσω ενός συνδέτη ικανού να υδρόλυθεί. Περίπου 7-8 μόρια SN-38 είναι συνδεδεμένα με κάθε μόριο του αντισώματος. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Trodelvy ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανευγείρητο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (mTNBC), οι οποίοι έχουν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον μιας εξ αυτών για προχωρημένη νόσο. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Trodelvy πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών και να χορηγείται σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμος πλήρης εξοπλισμός ανάνηψης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση του sacituzumab govitecan είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα την Ημέρα 1 και την Ημέρα 8 των κύκλων θεραπείας 21 ημερών. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εμφάνιση προόδου της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ιχθυλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ουδετεροπενία:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι κάτω από 1.500/mm³ την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου ή εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 1.000/mm³ την Ημέρα 8 οποιουδήποτε κύκλου. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται να παρακολουθείται το πλήρες αιμοδιάγραμμα των ασθενών όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση ουδετεροπενικού πυρετού. Θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και τροποποιησεις της δόσης μπορεί να απαιτηθούν λόγω σοβαρής ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). **Διάρροια:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση διάρροιας Βαθμού 3-4 κατά τη χρονική στιγμή της προγραμματιζόμενης θεραπείας και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο όταν υπάρχει αποδοχή σε Βαθμού ≤ 1 (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Κατά την έναρξη της διάρροιας, και εφόσον δεν μπορεί να αναγνωρισθεί λοιμώδης αίτιο, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με λοπεραμίδη. Ενδέχεται επίσης να εφαρμοστούν πρόσθετα υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. υποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών) όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερβολική χολινηργική απόκριση στη θεραπεία με sacituzumab govitecan (π.χ. κοιλιακούς μούκους σπασμούς, διάρροια, σιελόρροια κ.λπ.) μπορούν να λάβουν κατάλληλη θεραπεία (π.χ. ατροπίνη) για τις επόμενες θεραπείες με sacituzumab govitecan. **Υπερευαισθησία:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με το sacituzumab govitecan και η χρήση του sacituzumab govitecan αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο sacituzumab govitecan (βλ. παράγραφο **Αντενδείξεις**). Για τους ασθενείς που λαμβάνουν sacituzumab govitecan συνιστάται αγωγή προ της έγχυσης, η οποία θα περιλαμβάνει αντιπυρετικά, H1 και H2 αποκλειστές ή κορτικοστεροειδή (π.χ. 50 mg υδροκορτιζόνης ή ισοδύναμο, από στόματος ή ενδοφλεβίως). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης του sacituzumab govitecan και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης του sacituzumab govitecan θα πρέπει να μειωθεί ή η έγχυση να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανιστεί μια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση. Το sacituzumab govitecan θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή. **Ναυτία**

και έμετος: Το sacituzumab govitecan είναι εμετογόνο (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Προληπτική αντιμετατική αγωγή με δύο ή τρία φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. δεξαμεθαζόνη με έναν ανταγωνιστή των υποδοχών της 5-υδροξυτριπταμίνης 3 [5-HT₃] ή με έναν ανταγωνιστή των υποδοχών της νευροκινίνης-1 [NK-1] καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ενδείκνυται) συνιστάται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία (CINV). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγηθεί σε περίπτωση ναυτίας Βαθμού 3 ή έμετου Βαθμού 3-4 κατά τη χρονική στιγμή της προγραμματιζόμενης χορήγησης της θεραπείας και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο με τη λήψη πρόσθετων υποστηρικτικών μέτρων όταν υπάρξει αποδοχή σε Βαθμού ≤ 1. Ενδέχεται επίσης να εφαρμοστούν πρόσθετα αντιμετατικά και άλλα υποστηρικτικά μέτρα όπως ενδείκνυται κλινικά. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν φαρμακευτικά προϊόντα που θα τα πάρουν μαζί στο σπίτι τους με σαφείς οδηγίες για την πρόληψη και τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου. **Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα της UGT1A1:** Το SN-38 το μικρομοριακό τμήμα του sacituzumab govitecan) μεταβολίζεται μέσω της ουριδινικής διφωσφογλυκουρονυλικής μεταφοράς (UGT1A1). Γενετικές παραλλαγές του γονιδίου UGT1A1 όπως το αλληλόμορφο UGT1A1*28 οδηγούν σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της UGT1A1. Άτομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 πιθανώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και αναίμια και ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την έναρξη της θεραπείας με sacituzumab govitecan (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Περίπου το 20% του Μαύρου πληθυσμού, το 10% του Λευκού πληθυσμού και το 2% του πληθυσμού της Ανατολικής Ασίας είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28. Σε ορισμένους πληθυσμούς μπορεί να είναι παρόντα άλλα αλληλόμορφα μειωμένης δραστηριότητας εκτός του UGT1A1*28. Οι ασθενείς με γνωστή μειωμένη λειτουργικότητα της UGT1A1 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν η κατάσταση της UGT1A1 δεν είναι γνωστή, δεν απαιτείται εξέταση καθώς η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων τροποποιήσεων της δόσης, θα είναι ίδια για όλους τους ασθενείς. **Εμβρυϊκή τοξικότητα:** Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση και/ή εμβρυϊκή θνητότητα όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Το sacituzumab govitecan περιέχει ένα γονοτοξικό συστατικό, το SN-38, και στοιχείο τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών με δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη του sacituzumab govitecan. **Νάτριο:** Η περαιτέρω παρασκευή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για χορήγηση θα γίνεται με διάλυμα που περιέχει νάτριο και αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ημερήσια πρόσληψη νατρίου από όλες τις πηγές από τον ασθενή. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Διάγνωση του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan ήταν: διάρροια (64,5%), ναυτία (64,2%), ουδετεροπενία (64,2%), κόπωση (52,5%), αλωπεκία (44,3%), αναίμια (43,2%), έμετος (38,0%), δυσκολία στην αναπνοή (36,3%), μειωμένη όρεξη (28,1%), βήχας (22,7%) και κοιλιακό άλγος (20,8%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία (4,5%) και διάρροια (3,6%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν ουδετεροπενία (49,5%), λευκοπενία (12,0%), διάρροια (10,7%), αναίμια (10,1%), εμπύρετη ουδετεροπενία (6,6%), κόπωση (5,2%), υποφωσφοραμία (5,2%), ναυτία (4,1%) και έμετος (3,0%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Το προφίλ ασφαλείας για το sacituzumab govitecan προκύπτει από συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 366 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν sacituzumab govitecan 10 mg/kg σωματικού βάρους για τη θεραπεία του TNBC. Η διάμεση έκθεση στο sacituzumab govitecan σε αυτό το σύνολο δεδομένων ήταν 4,9 μήνες. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το sacituzumab govitecan. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται στις συχνότερες των ανεπιθύμητων συμβάντων οποιουδήποτε αιτιολογίας, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων μιας ανεπιθύμητης ενέργειας μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός του sacituzumab govitecan, όπως είναι η νόσος, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή μη σχετιζόμενα αίτια. Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αξιολογήθηκε με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE), οι οποίες ορίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1 = ήπιες Βαθμού 2 = μέτριες, Βαθμού 3 = σοβαρές, Βαθμού 4 = απειλητικές για τη ζωή και Βαθμού 5 = θάνατος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και κατά κατηγορία συχνότητας.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας για όλους τους βαθμούς βαρύτητας

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Συχνότητα για όλους τους βαθμούς βαρύτητας	Όλοι οι βαθμοί βαρύτητας (%) n=366	Βαθμού βαρύτητας ≥3 (%) n=366
Λοιμώξεις και παρασώσεις			
Ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	15,3	1,1
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	13,1	0,3
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	5,2	0,0
Παραρινοκολπίτιδα	Συχνές	4,4	0,0
Βρογχίτιδα	Συχνές	3,8	0,3
Γρίπη	Συχνές	2,5	0,5
Στοματικός έρπης	Συχνές	2,5	0,0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	64,2	49,5
Αναμία	Πολύ συχνές	43,2	10,1
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	19,4	12,0
Λεμφοπενία	Πολύ συχνές	10,9	2,5
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	6,6	6,6
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία ¹	Πολύ συχνές	36,6	1,9
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	28,1	1,4
Υποκαλιμία	Πολύ συχνές	16,7	2,5
Υπομαγνησιμία	Πολύ συχνές	15,0	0,3
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	11,7	1,6
Υποφωσφοραμία	Συχνές	8,7	5,2
Υποσβεσταιμία	Συχνές	7,1	0,8
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Αϋπνία	Πολύ συχνές	11,7	0,0
Άγχος	Συχνές	6,3	0,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	19,4	0,8
Ζάλη	Πολύ συχνές	13,7	0,0
Δυσγεusia	Συχνές	9,0	0,0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Βήχας	Πολύ συχνές	22,7	0,0
Ρινορροία	Συχνές	6,6	0,0
Ρινική συμφόρηση	Συχνές	6,0	0,0
Επίσταξη	Συχνές	5,2	0,0
Δύσπνοια μετά κόπωση	Συχνές	4,1	0,0
Παραγλυκός βήχας	Συχνές	3,8	0,0
Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών	Συχνές	2,7	0,0
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	64,5	10,7
Ναυτία	Πολύ συχνές	64,2	4,1
Έμετος	Πολύ συχνές	38,0	3,0
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	36,3	0,5
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	20,8	2,2
Στοματίτιδα	Συχνές	9,6	0,8
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές	6,8	0,3
Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	Συχνές	5,7	0,0
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	5,5	0,0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αλωπεκία	Πολύ συχνές	44,3	0,0
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	15,8	1,1
Κνησμός	Πολύ συχνές	12,0	0,0
Ξηροδερμία	Συχνές	9,0	0,0
Κηλιδοβακτηιώδεις εξάνθημα	Συχνές	6,8	0,0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	18,3	0,8
Αρθραλγία	Πολύ συχνές	13,7	0,3
Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Συχνές	6,3	0,0
Μυϊκή ασπαsmία	Συχνές	5,2	0,0
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Δυσουρία	Συχνές	4,4	0,3
Αιματουρία	Συχνές	2,7	0,3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	Πολύ συχνές	52,5	5,2
Πόνος	Συχνές	7,1	0,8
Ρίγη	Συχνές	5,5	0,0
Παρακλινικές εξετάσεις			
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	10,1	0,0
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές	8,5	1,4
Παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβoplastίνης	Συχνές	4,1	0,5

1: Τα συμβάντα υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν μέχρι το τέλος της ημέρας μετά από τη χορήγηση της θεραπείας. Συμπεριλαμβάνουν συμβάντα που κωδικοποιούνται με τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: δύσπνοια, υπόταση, έξωση, ερυθρότητα, θωρακική δυσφορία, συριγμός, οίδημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, εξέλκωση του στόματος, αποφολίδωση δέρματος, διογκωμένη γλώσσα, συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Ουδετεροπενία: Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της ουδετεροπενίας μετά από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας ήταν 15 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν 8 ημέρες. Ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 64,2% (235/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab gonitecan, συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 στο 49,5% των ασθενών. Η ουδετεροπενία ήταν η αιτία μείωσης της δόσης στο 6,3% (23/366) των ασθενών. Εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 6,6% (24/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab gonitecan. Η εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν η αιτία μείωσης της δόσης στο 1,9% (7/366) των ασθενών. *Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα της UGT1A1:* Η επίπτωση της ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 ήταν 57% (40/70) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 47% (115/246) σε ασθενείς ετερόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 45% (117/261) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο μη μεταλλαγμένου τύπου. Η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 ήταν 19% (13/70) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 4% (10/246) σε ασθενείς ετερόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 4% (10/261) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο μη μεταλλαγμένου τύπου. Η επίπτωση της αναμίας Βαθμού 3-4 ήταν 24% (17/70) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 8% (20/246) σε ασθενείς ετερόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 10% (26/261) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο μη μεταλλαγμένου τύπου. *Διάρροια:* Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της διάρροιας μετά από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας ήταν 13 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 8 ημέρες. Διάρροια παρουσιάστηκε στο 64,5% (236/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab gonitecan. Συμβάντα Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 10,7% (39/366) των ασθενών. Ένας από τους 366 ασθενείς (< 1%) διέκοψε τη θεραπεία λόγω διάρροιας. Ουδετεροπενική κολίτιδα παρατηρήθηκε σε < 1% (1/366) των ασθενών. *Υπερευαισθησία:* Αντιδράσεις υπερευαισθησίας οι οποίες αναφέρθηκαν μέχρι το τέλος της ημέρας μετά από τη χορήγηση της δόσης παρουσιάστηκαν στο 36,6% (134/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab gonitecan. Υπερευαισθηρία Βαθμού 3 και άνω παρουσιάστηκε στο 1,9% (7/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab gonitecan. Η επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του sacituzumab gonitecan ήταν 0,3% (1/366). *Ανοσογονικότητα:* Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Συνεπώς, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για τις επιπτώσεις των οφειλόμενων στην θεραπεία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του sacituzumab gonitecan. *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: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπιο: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Ιρλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/21/1592/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 11/2021.

Για την πλήρη ΠΧΠ του προϊόντος αποσταθείτε στον KAK.

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη Ιατρική Συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. **Ενδεικτική τιμή 2022:** 1.100€ ανά φιαλίδιο.

Παρακαλείστε να αναφέρετε κάθε εικαζόμενη / πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"



GILEAD

Creating Possible

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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 καρβοαντιβίδη (S)-ηλικία ισόδουνη με 20 mg καρβοαντιβίδη. **Εκδόμα με νισαπύ δόση** 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 καρβοαντιβίδη (S)-ηλικία ισόδουνη με 40 mg καρβοαντιβίδη. **Εκδόμα με νισαπύ δόση** 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 καρβοαντιβίδη (S)-ηλικία ισόδουνη με 60 mg καρβοαντιβίδη. **Εκδόμα με νισαπύ δόση** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόων (βλ. παράγραφο 6.1).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς ενgravation 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 ενgravation 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 θάλα χωρίς ενgravation και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις **Νεφροκαταρικό καρκίνωμα (RCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκαταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδείξεις ή πιθανή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιλοουμαμίνη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκαταρτικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκαταρικό καρκίνωμα (HCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκαταρτικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με ασπαραγινική. **Διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς (DTC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς (DTC), ανθεκτικό ή μη κατάλληλο για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI), που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία** Τα δισκία CABOMETYX και οι κάψουλες καρβοαντιβίδη δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία για το RCC, το HCC και το DTC η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιτυγχάνει πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιλοουμαμίνη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένο RCC Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιλοουμαμίνη που χορηγείται ενδοφλέβιως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιλοουμαμίνη 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 νιλοουμαμίνης). **Τροποποίηση της θεραπείας** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπείας ή/και μείωση της δόσης (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 νιλοουμαμίνη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιλοουμαμίνης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιλοουμαμίνη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κριτήρια κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας Βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμφανιστούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείπει μία δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί από απομνημόνευτος αργότερα από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες** **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες **Τροποποίηση θεραπείας:** Δεν απαιτείται συνδυάζει προσωρινή δόση. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίηση θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίηση θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Αυξημός ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιλοουμαμίνη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά < 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίηση θεραπείας:** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιλοουμαμίνη 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 (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιλοουμαμίνης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρωση. Εάν ξεκινήσει εκ νέου με τη νιλοουμαμίνη, αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιλοουμαμίνης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίηση θεραπείας:** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιλοουμαμίνη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιλοουμαμίνης). Σημείωση: Οι Βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE 4.0). **Συμπεριλαμβανόμενα φαρμακευτικά προϊόντα** Τα συμπεριλαμβανόμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συμπεριλαμβανόμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφευχθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συμπεριλαμβανόμενου φαρμακευτικού προϊόντος με κάλυψη ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμιακά Ηλικιωμένοι** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καρβοαντιβίδη σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). **Φύλο** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2) **Νεφρική δυσλειτουργία** Η καρβοαντιβίδη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καρβοαντιβίδη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ηπατική δυσλειτουργία** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνηθισμένης 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 χορήγηση της καρβοαντιβίδη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Καρδιακή δυσλειτουργία** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικά πληθυσμοί** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της καρβοαντιβίδη σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία. **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** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παρά

την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές της δόσης συνέβησαν στο 56% και 72%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντίνιβ στην κλινική δοκιμή (COSMIC-311). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 22% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 57 ημέρες και μέχρι τη διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 30 ημέρες. Ηπατοϊκόσκιμια Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αιμοανταφέρσης της αλανίνης [ALT], της ασταρικής αιμοανταφέρσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντίνιβ. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντίνιβ 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 καβοζαντίνιβ (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 καβοζαντίνιβ χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντίνιβ σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καβοζαντίνιβ 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) εμφανίστηκε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντίνιβ. Η καβοζαντίνιβ δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). Ηπατική εγκεφαλοπάθεια Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντίνιβς από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντίνιβ 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 επίτευξης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Διαταραχές και αυρίγνια Σοβαρές ΓΕ διατήρησις και αυρίγνια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντίνιβ. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση που γαστρεντερικό συστήματος (διαφέρει όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επουλοση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντίνιβ και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατήρησις και αυρίγνια, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντίνιβ πρέπει να διακοπεί 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 συχνά αναφερόμενα συμπτώματα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιάρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντίνιβς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα Με την καβοζαντίνιβ, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολίας, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντίνιβ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε τυπικά φλεβική θρόμβωση με καβοζαντίνιβ, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικά τυπικά φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυπικών φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία Με την καβοζαντίνιβ 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 καβοζαντίνιβ. Η καβοζαντίνιβ 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 καβοζαντίνιβ από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προέβλεψαν για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοφαιγμάτων κίρως, τυπικής υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιαιμολογικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία με ή ελπιόταν θεραπεία, για κίρως με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντίνιβς σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτική σε θεραπευτικές δόσεις. Ανεπιθύμητα και αρτηριακά διαχωρισία Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντίνιβς σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία Στη μελέτη HCC (CELESTIAL) και στη μελέτη DTC (COSMIC-311), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβ και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυματισμών Με την καβοζαντίνιβ έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντίνιβ μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλοση του τραυματισμού. Η καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσεως τραυματισμού που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση Με την καβοζαντίνιβ έχει παρατηρηθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντίνιβς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβ όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακοπεί, έως ότου ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση· κατόπιν η καβοζαντίνιβ μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Η καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντίνιβς. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντίνιβ πρέπει να διακοπεί. Οστεοπενικία Έχουν παρατηρηθεί περισσότερα οστεοπενικία της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντίνιβ. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντίνιβς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβ. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντίνιβ θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή της επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφορικά. Η καβοζαντίνιβ θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτερυγίων Με την καβοζαντίνιβς έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτερυγίων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντίνιβς. Πρέπει να γίνει άμεση έναρξη της καβοζαντίνιβς με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. Πρωτεϊνουρία Με την καβοζαντίνιβς έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καβοζαντίνιβς. Η καβοζαντίνιβς θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν πρωτεϊνουρία. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντίνιβς. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντίνιβς θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. Επιμύκηση του διαστήματος QT Η καβοζαντίνιβς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδικαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντίνιβς, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (αερίστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντίνιβς. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβς. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβς. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων Η καβοζαντίνιβς έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεσταιμίας, της υπονατρίαιμίας). Με την καβοζαντίνιβς έχει παρατηρηθεί υποασβεσταιμία σε υψηλότερη συχνότητα και/ή αυξημένη σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 και 4) σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς σε σύγκριση με ασθενείς με άλλους καρκίνους. Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντίνιβς και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντίνιβς θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). Επαγωγές και αναστολές CYP3A4 Η καβοζαντίνιβς είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντίνιβς με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντίνιβς στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντίνιβς με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολές CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντίνιβς με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντίνιβς στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντίνιβς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υποσώματα

P-γλυκοπρωτεΐνη Η καρβοαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχροηόμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προσδιορισθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρωμάτων P-gp (π.χ. φεφερανδίνη, αλσικρίνη, αμπριανεντίνη, ετεζλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαρβαρόλη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαλιπτίνη, επαλιπτίνη, ταλινολόλη, τολπατάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολέας MRP2** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εραφινένζη, εμριπαρίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Έκδοχο Λακτόζη** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διάσπασης στη γαλακτόζη, ολική αντίδραση λακτόσης ή με διασποράση 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 Αντιθιμικές ενέργειες Καρβοαντινίβης ως μονοθεραπεία** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές σοβαρές αντιθιμικές ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατρία, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές αντιθιμικές ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσγευσία, δυσκολιότητα 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 αντιθιμικές ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥ 1% συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές αντιθιμικές αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. Οι πιο συχνές σοβαρές αντιθιμικές ενέργειες στον πληθυσμό DTC (≥1% επίπτωση) είναι η διάρροια, η πνευμονική εμβολή, η δύσπνοια, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η υπέρταση και η υποαεθμία. Οι πιο συχνές αντιθιμικές ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (που εμφάνισε τουλάχιστον το 25% των ασθενών) στον πληθυσμό DTC περιλάμβαναν διάρροια, PPES, υπέρταση και κόπωση. **Αντιθιμικές ενέργειες σε μορφή πίνακα** Οι αντιθιμικές ενέργειες που αναφέρονται στον συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία καρβοαντινίβης για RCC, HCC και DTC (n=1043) ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2. Οι αντιθιμικές ενέργειες παρατηρήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MeaDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι αντιθιμικές ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Αντιθιμικές ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοαντινίβη ως μονοθεραπεία.**

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές: απόστημα. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, Συχνές: ουδετεροπενία, λευκοπενία. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός*. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία, υποκαλκαμία, υποαλβουμιναιμία Συχνές: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία, υπονατρία, υποβασταμία, υποκαλκαμία, υπεροχοληστερίναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη Συχνές: περιφερική νευροπάθεια* Όχι συχνές: σπασμοί, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** Συχνές: εμβόες Καρδιακές διαταραχές Μη γνωστές: έμφραγμα μυοκαρδίου **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία** Συχνές: φλεβική θρόμβωση*, αρτηριακή θρόμβωση Μη γνωστές: ανευρύσματα και αρτηριακή διαχυρισμοί Όχι συχνές: υπέρταση κρύστη **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** Πολύ συχνές: δυσπνοια, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονική εμβολή **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: γαστρεντερική διάτρησι*, παγκρεατίτιδα, σπύλη**, γαστροοισοφαγική παλινδρομική αιμορροΐδες στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυσμία **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατική εγκεφαλοπάθεια* Όχι συχνές: χολαστατική ηπατίτιδα **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκεράτιση, ερύθημα **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα Συχνές: μυικοί σπασμοί, αρθραλγία Όχι συχνές: οστεοενέκρωση 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 χοληστερίνη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος **Κακώσεις, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών** Συχνές: επιπλοκές τραυμάτων* Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιπλεγμένων αντιθιμικών ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. * Συμπεριλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας, η περιφερική νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητηριακή. * Συμπεριλαμβανομένης της επίστασης ως της πιο συχνά αναφερόμενης αντιθιμικής ενέργειας. * Λες οι φλεβικές θρομβώσεις, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. * Με βάση τις αναφερόμενες αντιθιμικές ενέργειες. * Διαταραγμένη επιτομία, επιπλοκή στο σημείο τομής και διάσπαση του τραύματος **Η καρβοαντινίβη σε συνδυασμό με νιλολουμάμη** σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Οι με καρβοαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλολουμάμη, ανατρέπει στην ΠΧΠ της νιλολουμάμης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιλολουμάμη, ανατρέπει στην ΠΧΠ της νιλολουμάμης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιλολουμάμη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές αντιθιμικές ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονιόδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατρία, πυρεξία, αντίδραση των επιπεφυκιδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές αντιθιμικές ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των αντιθιμικών ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας αντιθιμικών ενεργειών** Οι αντιθιμικές ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοαντινίβης σε συνδυασμό με νιλολουμάμη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MeaDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι αντιθιμικές ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Αντιθιμικές ενέργειες με καρβοαντινίβη σε συνδυασμό με νιλολουμάμη**

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Συχνές: πνευμονία **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Συχνές: ηωσινοφιλία **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: υπερευαίσθησια (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης) Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υποερυθροειδισμός Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια Όχι συχνές: υποφωσφίτιδα, θυρεοειδίτιδα **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη Συχνές: αφυδάτωση **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία Συχνές: περιφερική νευροπάθεια Όχι συχνές: αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο **Καρδιακές διαταραχές** Συχνές: κολλική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση Συχνές: θρόμβωση* **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** Πολύ συχνές: δυσπνοια, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονιόδα, πνευμονική εμβολή, επίσταξη, επιδεικτική συλλογή **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολιότητα, στοματίτιδα, * κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροΐδες Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρησι λεπτού εντέρου*, γλωσσοδυσμία **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατίτιδα **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιμίας, εξάνθημα*, κνησμός Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών Όχι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία, μυικοί σπασμοί Συχνές: αρθρίτιδα Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεοενέκρωση της γνάθου, σύνδρομο **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, υποβασταμία, υπομαγνησιαμία, υπονατρία, υπεργλυκαιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, υποβασταμία, υποκαλκαμία, αυξημένη ολική χοληστερίνη, υπεργλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, μειωμένο στοματικό βάρος Συχνές: αυξημένη χοληστερίνη αίματος, υπερτριγλυκεραιμία. Οι συχνότητες των αντιθιμικών ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδοθούν πλήρως μόνο στην καρβοαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται η συνεισφορά της τοξικότητας νόσου ή από τη νιλολουμάμη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. *Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πυελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου *Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. *Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοϊόζουσα με ακμή δερματίτιδα, την τοπομολιγώδη δερματίτιδα, το απορρολυτικό εξάνθημα, το ερυθριματώδες εξάνθημα, το θυλακικό εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδοπακιδώδες εξάνθημα, το παλιδώδες εξάνθημα, το κνημοειδές εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. *Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αγκυαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. *Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση

το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαμία. 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, στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία και στο DTC σε ασθενείς ανθεκτικούς ή μη κατάλληλους για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 4 αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,8%) από τους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και εμφανίστηκε μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο βαθμός 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπερταμηνιαίικη 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) και στη μελέτη DTC (COSMIC-311). Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) ασθενείς, αντίστοιχα. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), αναφέρθηκε διάρροια στο 51% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (64/125). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 7,2%. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης και διακοπή σε 13/125 (10%) και 20/125 (16%) ασθενείς αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις συρίγγιων σε ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιων 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 συμβάντων αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας $\geq$ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός ≥ 3) ήταν 2,4% σε ασθενείς που έλαβαν cabozantinib (3/125). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν 14 εβδομάδες. 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, CABOSUN, CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σε έναν ασθενή στη μελέτη DTC (COSMIC-311) και 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). Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 2,4% (3/125), όλα τα συμβάντα Βαθμού 1-2, για κανένα από τα οποία δεν απαιτήθηκε τροποποίηση της θεραπείας. 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. Αναστροφή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναστροφή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδίας 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 πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φάση 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** Πρώτημερές 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
Ασφαλέστε
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 MON. ΕΠΕ
ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911
E-mail: ipseneurope@ipsen.com, <http://www.ipsen.gr>
Τηλέφωνο φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml

πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

• **ΣΥΝΘΕΣΗ***: Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βάσης (ως άλας οκταθειικής σακχαρόζης 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 φθοριοουρακίλη (5 FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμοσιταβίνη.

• **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ***: Το ONIVYDE pegylated liposomal πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται σε ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιποσωματικά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Δοσολογία: Η συνιστώμενη 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 υπεραιαιμοσφαιρίας 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 συγκεντρώση 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 $\geq$ βαθμού 3 είναι 23 (εύρος 8-104) ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία σώματος $>38^{\circ}\text{C}$ και αριθμός ουδετερόφιλων ≤ 1.000 κύτταρα/mm³) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως στο νοσοκομείο, με ενδοφλέβια αντιβιοτικά πρώτης φάσεως. 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. Σημιαίως 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 συμπτώματα 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 αυξητικών 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 ανεπαρκή γλυκουρονίδωση της χολερυθρίνης, όπως αυτοί με σύνδρομο Gilbert, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυελοκαταστολής κατά τη

λήψη θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Συγκριτικά με Καυκάσιους ασθενείς, οι Ασιάτες ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5 FU/LV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). 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 αδραντοποιημένους 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 συγχρησιμοποιείται με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Η κατάλληλη δόση έναρξης για ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντιπροσωμωδικά 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 συγχρησιμοποιείται 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 συγχρησιμοποιείται 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 απορρόφηση, 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 του γαστρεντερικού (ΓΕ) σωλήνα, λοιμώξη 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 καλώς 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, παρακολούθηστε και αναπληρώστε τους υγρούς ηλεκτρολύτες και συνεχίστε την υποστήριξη με αντιβιοτικά μέχρι να υποχωρήσουν τα συνοδά συμπτώματα. Η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η διάρροια να υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1 (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία). Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με 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 πρώιμη εμφάνιση διάρροιας μπορεί να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα όπως ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σιέλου, έξαψη, διαφόρηση, βραδυκαρδία, μύση και υπερερεριστίαση. Σε περίπτωση εμφάνισης χολινεργικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθεί ατροπίνη. Οξείες αντιδράσεις στην έγχυση και σχετικές αντιδράσεις: Αναφέρθηκαν αντιδράσεις στην έγχυση, που περιλαμβάνουν κυρίως εξάνθημα, κνίδωση, περικογχικό οίδημα ή κνισμό, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Παρουσιάστηκαν νέα συμβάντα (όλα βαθμού 1 ή βαθμού 2), γενικά πρώιμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal, και μόνο 2 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν συμβάντα μετά την πέμπτη δόση. Ενδέχεται να 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 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 ιστορικό 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 νοσηλεύτή τους σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων ή συμπτωμάτων. Πνευμονική τοξικότητα: Παρουσιάστηκαν συμβάντα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που οδήγησαν σε θανάτους, 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 αποκίων ή η λήψη προηγούμενης ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αναπνευστικά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε μικρό ποσοστό ασθενών που εγγράφηκαν σε μία κλινική μελέτη με την ιρινοτεκάνη, παρατηρήθηκε ένα δικτύο οξείας μορφής στην ακτινογραφία θώρακα. Σε περίπτωση νέας ή προοδευτικής εξελισσόμενης δύσπνοιας, βήχα και πυρετού θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, για όσα διάστημα εκκρεμεί η διαγνωστική εκτίμηση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ILD. Ηπατική δυσλειτουργία: Οι ασθενείς με υπερκολερυθριναιμία 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 κολερυθρίνη 1,0-2,0 mg/dl. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (κολερυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]: τρανσαμινάσες >5 φορές το ULN). Απαιτείται προσοχή όταν το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα πατατογικά 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. Ελλιποβαρείς 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 ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσίασαν μία 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 νάτριο 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 (αντισπασμωδικά φάρμακα, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, βαλσαμόχορτο-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. κυμώ γκρέιφρουτ, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, πρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφινάβιρη, ριτοναβίρη, σκακοναβίρη, τελαπρεβίρη, βορικοναζόλη) και του UGT1A1 (π.χ. απαζοναβίρη, γεμφιβροζίλη, ινδιναβίρη, ρεγοραφενίμη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. • **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ***: • **ΚΥΗΣΗ***: Δε συστήνεται. • **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. • **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, αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, ζάλη, διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, αλωπεκία, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλεννογόνων, κόπωση, εξασθένιση, μείωση βάρους. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Σηπτική καταληψία, σπυραιμία, πνευμονία, εμπύρετη ουδετεροπενία, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, λεμφοπενία, υπογλυκαιμία, υπονατρίαιμία, υποφωσφοραιμία, αύπνια, χολιγερνικό σύνδρομο, δυσγευσία, υπόταση, πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, δύσπνοια, δυσφωνία, κοιλίτιδα, αιμορροΐδες, υπολευκωματιναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, οίδημα, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηκτικό. Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Σηψαιμία των κοιλιοφόρων, υπερευαισθησία, θρόμβωση, υποξία, 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 κυστιδίο διπλοσιτβάδας λιπιδίων ή λιπόσωμα. Η ιρινοτεκάνη είναι παράγωγο της καρμποθηκίνης. Οι καρμποθηκίνες 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 διχάλα αντιγραφής DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. 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 κυτταρικές σειρές όγκων ανθρώπων και τρωκτικών. • **ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**: Φιαλίδιο από γυαλί τύπου Ι με γκρι πώμα εισχώρησης χλωροβουτυλίου και σφράγιση αλουμινίου με αποσώσιμο πώμα, που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο. • **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Γαλλία • **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**: 09/2021

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

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



SERVIER HELLAS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Φραγκοκκλησιές 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»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα στρογγύλα - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το Ε 40.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα οβάλ - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το Ε 80.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεξαρτιστού καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέφανης ανδρόντων (ADT) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).
- τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ενυδρογισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι συμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέφανης ανδρόντων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοστοζελή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθητα στα (ή στα δραστικά) συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ανθρώπινα όργανα ή μέρη που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.6 και 6.6).

4.4 Ειδικοί προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κλινικές προειδοποιήσεις: Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανα περίπτωση.

Σύνδρομο οπίσθιας ανατρέξιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome -PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας ανατρέξιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, ανατρέξιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενη συμπτωματολογία, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Δευτερογενείς κύριες Κακοήξεις: Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοήξεων σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 το πιο συχνά αναφερόμενο συμβάν σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερο από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και μεταβατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημεία νευρογενετικής αμφορμίας, μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δύσουρία ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς, μια ανασκόπηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευσταθεία υποστηρίγματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συγχρήγηση με βαροφαρίλη και αντιπηκτικά ομαδιόνη με κομωφία πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιεί με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαροφαρίλη ή ασπικρινόλη), πρέπει να δοσολογία επιρροδοθεί παρακολούθηση της Διεθνούς Ομοιοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσεως ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φανούν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσβαση καρδιαγγειακής νόσου: Σε μελέτες, φάσης 3 αποκλειστικά ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στήθαγγ (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) > 45%, βροχίτιδα ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία ανδρόντων αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαιρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του

διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισολόγιο οφέλους κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας διηρη απόδοι (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση ως χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυταροστατικά χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοστοζελής (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενη από τη ντοστοζελή.

Αντιδράσεις υπερευαίσθησης: Αντιδράσεις υπερευαίσθησης εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου, γλώσσας, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) με την enzalutamide. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Έκδοχα: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «εξέλιγγο νατρίου».

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή των προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ισχυμική καρδιακή νόσο και επιληπτικές κρίσεις. Επιληπτική κρίση παρουσιάζονται στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βλαουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας ανατρέξιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατηρήσιμες ή καταγεγραμμένες από κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίζονται σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, δυσανεμία, σύνδρομο ανήσυχου πονού Όχι συχνές: νωτική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις* Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας ανατρέξιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχυμική καρδιακή νόσος* Μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: θρομβοεμία, κνησμός Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκή απασαμία, μυϊκή αδυναμία, οστεοαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του ματιού	Συχνές: ρινορροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

*Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
*Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.
*Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Έμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχυμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτύπων ισχυμικών όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στήθαγγ, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, όξινο στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στήθαγγ, ισχυμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρωτικό στεφανιαίο αρτηρίτις.
*Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτική κρίση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 24 (0,5%) από τους 4.403 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τέσσερις ασθενείς (0,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βλαουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα κλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμακώσεως της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάρκεια διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μετριάσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από in vitro μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προδεδιανόται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων γλυκίνης του GABA.

Ισχυμική καρδιακή νόσος

Σε τυχαποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχυμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκατέξι (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν συμβών ισχυμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η άμεση παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

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

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22680607, Φαξ: +357 22680669
Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Astellas Pharma Europe BV, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:
EU/1/13/846/002 (40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία), EU/1/13/846/003 (80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΝΕΜΟΥΣ:
24 Μαΐου 2022

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟ ΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΛΛΗΓΗ

Ελλάδα*	ΜΕΓΕΘΟΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ 40mg/TAB	Κουτί Χ 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 2.261,67
Κύπρος*	ΜΕΓΕΘΟΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ ΜΕ ΦΠΑ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ 40mg/TAB	Κουτί Χ 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 3.009,25

*Κυκλοφορούν μόνο τα 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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



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

Τοπικός Αντιπρόσωπος/
Διανογείς προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483588

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 σε κύτταρα *Escherichia coli*, με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθούμενη από σύζευξη με πολυαβελουνολική (PEG). ** Η συγκέντρωση είναι 20 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το τμήμα PEG. Η δραστικότητα του προϊόντος αυτού δεν πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεκυλικών ή μη πεκυλικών πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1 **Εκδόχα 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 κιτρινωπό ενέσιμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπίρετου ουδετεροπενίας 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. **Ειδικό πληθυσμό: Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία** Δεν συνιστάται αλλαγή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυτών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. **Τρόπος χορήγησης** Το Ziextenzo χορηγείται για υποδόρια χρήση. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέλος του βραχίονα. Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση [κλινισιμω-πτα]** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με ασφάλεια. **Γενικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις** Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρή ουδετεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενή κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή AML, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να γίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διέγερσης των μετασχισματικών των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την AML. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με 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. **Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διέγερση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηρήσεων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηρήσεων και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξείας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της pegfilgrastim κατά την κρίση του ιατρού και να δίδεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνολομφοεμφιφάνεια** Έχει αναφερθεί σπληνολομφοεμφιφάνεια σε ασθενείς που λάμβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπληνολομφοεμφιφάνειας επιλύονται μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. **Σύνδρομο διαφανών τριχοειδών** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφανών τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοκυτταίμια, οίδημα και αιμοσυσπνίκρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφανών τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνως** Γενικά συμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνως, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Ετοιμώς, το μέγεθος του σπλήνως θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνως σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου. **Θρομβοπενία και αναμία** Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιματοκυττάρων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να γίνεται κατά την χορήγηση εράσιμ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα** Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Τα παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. **Δρεπανοκυτταρική αναμία** Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν συσχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο, θα πρέπει να παρακολουθούν τις κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου από το δόγκωμα σπλήνα και αγγειοσποφαιρικές κρίσεις. **Λευκοκυττάρωση** Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) 100 × 10⁹/l ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερους από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες μετά από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις αυτού του φαρμάκου. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδράσεις και την πιθανότητα λευκοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπερνάει τα 50 × 10⁹/l μετά από το αναμενόμενο νωδίο, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. **Υπερευαίσθηση** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζονται κατά την αρχική ή την επεκταμένη θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείται pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. **Σύνδρομο Stevens-Johnson** Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανασυνδυαστικότητα** Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανασυνδυαστικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισώματος έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δευτεμικό αντινόμισμα όπως αναμένεται με όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα. **Αορτίτιδα** Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρδιοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, σφουγγαρία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Άλλες προειδοποιήσεις** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κληρονομική των πρόδρομων αιμοσφαιρίων σε ασθενείς ή σε υγιείς δότες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοσφαιρική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως αντανάκλαση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές βίαιες αλλαγές της απεκκίνησης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεκκίνησης των οστών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 30 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα το οποίο ισοδυναμεί με 50 mg/ml. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφική λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 6 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Λόγω της δυναμικής ευαισθησίας των ταχέως διαρρέοντων 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 οπιονειδή παράγοντα χημειοθεραπείας δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς. Η ταυτόχρονη χρήση της pegfilgrastim με 5-φθοουρακίλη (5-FU) ή άλλους αντιμεταβολικούς έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη μυελοκαταστολή σε ζωικά μοντέλα. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιματοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτταρικές δεν έχουν γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με το αίμα, που επίσης προάγει την απελευθέρωση ουδετερόφιλων, δεν έχει γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοια τύπος αλληλεπιδράση θα ήταν επιβλαβής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία η οποία σχετίζεται με καθυστέρηση μυελοκαταστολή, π.χ. ντροζουρίδες. 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 αποτελεσματικής **Θηλασμός** Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της pegfilgrastim/μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με pegfilgrastim, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Η pegfilgrastim δεν επηρεάζει την αναπαραγωγική απόδοση ή τη γονιμότητα στους αρσενικούς ή τους θηλυκούς επίμους σε θρομβοκυτταροεμφιφάνειες δόσεις περίπου 6 με 9 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (βασισμένη στο εμβόδιον επιφανείας σώματος) (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Η pegfilgrastim δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στα οστά (πολύ συχνές > 1/10) και μυοσκελετικός πόνος (συχνές > 1/10 έως < 1/10). Ο πόνος στα οστά είχε κακό ή μέτριο ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά όπως παρακεταμόλη σε περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοίδηματος, δύσπνοιας, ερυθρίσματος, έρυνης και υπότασης προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επεκταμένες χορηγήσεις με pegfilgrastim (όχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/1000). Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim (όχι συχνές) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διαφανών τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά (<

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 σπληνός, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων αναφέρθηκε όχι συχνά μετά από τη χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, του πνευμονικού οιδήματος, των πνευμονικών διηθήσεων και της πνευμονικής ίνωσης. Όχι συχνά, κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία) (βλ. παράγραφο 4.4). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία εμφάνισης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ¹ Οξεία μυελογενής λευχαιμία ¹	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική αναιμία ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπληνός ²	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Αναφυλαξία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ¹			
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ¹	Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			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 δερμάτωση) ^{1,2} Δερματική αγγειίτιδα ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχενάλγία)		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειραματονεφρίτιδα ²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος στη θέση της ένεσης ¹ Μη καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ²	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογόνωσης και της αλκαλικής φωσφατάσης ¹ Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ¹	

¹ Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.
² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια προσδιορίστηκε από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε ενέια 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 × 10⁹/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστροφίμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές. Αναστροφίμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου της γαλακτικής αφυδρογόνωσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από κυταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κυταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές και επέστρεφαν στις αρχικές τιμές. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά θρομβοπενίας. Αυξημένος κίνδυνος MDS/AML έπειτα από θεραπεία με το Zixtenzo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του φαρμάκου με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήμη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (92%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οστικός πόνος (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείου 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Αυστρία
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/18/1327/001
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΩΡΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 10 Ιουνίου 2022

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