

Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του Καρκίνου
Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας - Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Με τη συνεργασία:



14^ο

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

Κλινικής Ογκολογίας

©2022 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Υπό την αιγίδα:



Ιατρικός Σύλλογος
Θεσσαλονίκης



Ιατρική Εταιρεία
Θεσσαλονίκης

04-05 Νοεμβρίου 2022

Ξενοδοχείο THE MET
Θεσσαλονίκη

Θα χορηγηθούν 16 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**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™**



ΧΤΑΝΔΙ 207 2022

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 22 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
Κόστος: Λισική τιμή με ΦΠΑ (Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40mg/TAB): €3.009,25

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοσθένωση/κόπωση, εξόφλεση, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση.¹
mHSPC: μεταστατικός ορμονοεξαρτημένος καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενδοκρινικό, καρκίνος του προστάτη,
mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενδοκρινικό 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 Αμπιρατερόνης, 8. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Απιαλουταμίδης, 9. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Ήταρολουταμίδης



Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγιογιάου 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



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Το φθινόπωρο είναι η εποχή που περισσότερο ταυριάζει στη Θεσσαλονίκη. Το φθινόπωρο είναι για τη Θεσσαλονίκη μια διαρκής γιορτή. Και αυτήν την εποχή επιλέξαμε και οργανώνουμε στη Θεσσαλονίκη το ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο, ένα από τα παλαιότερα Συνέδρια Κλινικής Ογκολογίας στην Ελλάδα.

Το Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο, που οργανώνει από το 2000 το Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας του Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», αναδεικνύει κάθε χρόνο τις καίριες εξελίξεις στην έρευνα και τη θεραπευτική του καρκίνου, προσκαλεί έγκριτους επιστήμονες από όλη την Ελλάδα, αγκαλιάζει τους νέους Ογκολόγους στους οποίους δίνει ενεργό βήμα. Το Σεμινάριο παραδοσιακά προσπαθεί να αναλύει σε βάθος φλέγοντα θέματα, να φωτίζει γκρίζες ζώνες, να εγείρει επιστημονικά ερωτήματα, να προκαλεί αμφισβητήσεις, να πυροδοτεί συζητήσεις.

Σας καλούμε να μας τιμήσετε στο 14ο Σεμινάριό μας. Θα είναι χαρά να συναντηθούμε και πάλι και να απολαύσουμε τη γοητεία της επιστήμης μας και την ιλαρή ατμόσφαιρα της γιορτινής πόλης μας.

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Δρ Χαράλαμπος Ανδρεάδης

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



TRODELVY[®] ▼
sacituzumab govitecan

200 mg εφ'αρ, μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες (βλ. Πίνακα 1 προσάρτησης)

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<.0001¹

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<.0001¹

* 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 αποταθείτε στον ΚΑΚ.

▼ 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.

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"



Creating Possible

Υπεύθυνη ως εκπρόσωπος του ΚΑΚ για τη συλλογή ΑΕ:

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

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



ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Χαράλαμπος Ανδρεάδης

Μέλη: Άννα Ανδρεάδου
Ευθαλία Λάλλα
Αγγελική Φωταρέλλη

Επιστημονική Επιτροπή

Πρόεδροι: Χαράλαμπος Ανδρεάδης
Ευθαλία Λάλλα

Γραμματείς: Άννα Ανδρεάδου
Αγγελική Φωταρέλλη

Μέλη: Σουζάνα Ανίσογλου
Γεώργιος Ευθυμίουπουλος
Ροδονίκη Ιωσηφίδου
Ελένη Καρόγλου
Δημήτριος Κασαράκης
Αναστασία Κιζιρίδου
Χρήστος Λαφάρας
Δήμητρα Μαρκάλα
Μαρία Μίξιου
Θεόδωρος Μπισχινιώτης
Αναστάσιος Μπούτης
Περσεφόνη Ξηρού
Πάυλος Παπακοτούλας
Σουλτάνα Σκευούδη
Δημήτριος Τζιλβές
Μάρθα Χαραλαμπίδου
Βασιλική Χατζηπαυλίδου

PSA



ΠΟΣΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΔΟΥ ΤΟΥ PSA ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ mHSPC;



Η μείωση του PSA
συνδέεται με παράταση
της επιβίωσης^{2,5}



Η μείωση του PSA συνδέεται
με διατήρηση της
σχετιζόμενης με την υγεία
ποιότητας ζωής (HRQoL)^{5,6}



Η μείωση του PSA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα
($\leq 0,2$ ng/mL) ή $\geq 90\%$ από την αρχική τιμή
ορίζεται ως «βαθιά μείωση»^{5,6}

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.

ADT: θεραπεία στερησης ανδρικών ορμονών, OS: συνολική επιβίωση, PSA: ειδικό προστατικό αντιγόνο, QoL: ποιότητα ζωής, mHSPC: μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη.

Βιβλιογραφία:

1. ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 2. K. N. Chi, et al. Prostate-specific antigen kinetics in patients with advanced prostate cancer treated with apalutamide: results from the TITAN and SPARTAN studies. Poster presented at the APSHO JADPRO congress, 7-17 October 2021. 3. Thierry-Vuillemin A, et al. Oncologist 2021;26:e1179-e1188. 4. Lim DM, et al. Prostate 2018;10.1002/pros.23666. 5. Chi KN, et al. J Clin Oncol 2021;39:2294-2303. 6. Small EJ, et al. ASCO Genitourinary Cancers Symposium, 17-19 February 2022. Poster D1.

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

Περιεκτικότητα F.C.TAB 60MG/TAB,
Συσκευασία BTx112 δισκία σε blisters PVC/PCTFE/alu,
Νοσοκομειακή Τιμή-2.415,28 €, Λιανική Τιμή-2.918,66 €

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

Μάθετε περισσότερα
στο Janssen
Medical Cloud



JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

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

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-343370/EL/02/20/04

14^οΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
Κλινικής Ογκολογίας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ **04** Νοεμβρίου

2022

09:45-10:00 Προσέλευση - Εγγραφές**10:00-11:30** **Στρογγυλό τραπέζι ONEO Α**
Η διαρκής αξία των πρωτοκόλλων παρακολούθησης
Προεδρείο: **Ε. Ζαΐρη, Κ. Λόγα, Ο. Ρωμανίδου**

10:00-10:20 Καρκίνος μαστού.

Χ. Λάσπα

10:20-10:40 Καρκίνος πνεύμονα.

Α. Μπούκουρης

10:40-11:00 Καρκίνος ορθού.

Α. Κόκκαλης

11:00-11:20 Καρκίνος στομάχου.

Α. Ανδρικοπούλου

11:20-11:30 Σχολιασμός

Μ. Νικολάου**11:30-12:00** Διάλειμμα καφέ**12:00-14:00** Διαλέξεις12:00-12:30 Προεδρείο: **Χ. Πανόπουλος**
Οι πρόοδοι στην έρευνα και θεραπεία του τριπλά
αρνητικού καρκίνου μαστού.**Ι. Κοραντζής**12:30-13:00 Προεδρείο: **Μ. Χαραλαμπίδου**
Ο ακτινοθεραπευτής εν μέσω του HPV- και του
non-HPV-related καρκίνου κεφαλής τραχήλου.**Κ. Μπόνιου**13:00-13:30 Προεδρείο: **Ι. Ξανθάκης**
Κριτική ανάλυση των τρεχόντων εγκεκριμένων
θεραπευτικών επιλογών στον προχωρημένο
νεφροκυτταρικό καρκίνο.**Λ. Κοντοβίνης**13:30-14:00 Προεδρείο: **Α. Κωτσάκης**
Οι ιδιαιτερότητες των αποτελεσμάτων της εφαρμογής
ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.**Κ. Ευθυμιάδης****14:00-15:30** Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ γεύμα**15:30-17:00** ΔιαλέξειςΠροεδρείο: **Α. Μπούτης, Α. Φωταρέλλη, Α. Βαγιωνάς**

15:30-16:00 Εξελίζεις στη θεραπεία των προχωρημένων GIST.

Δ. Μολυβά16:00-16:30 Προχωρημένος καρκίνος ρινοφάρυγγος: νεότερες
αντιλήψεις στην αντιμετώπισή του.**Ε. Μπλέκα**

16:30-17:00 Η ανοσοθεραπεία στον MSI-H ορθοκολικό καρκίνο.

Γ. Δουγανιώτης**17:00-17:30** Διάλειμμα καφέ



Akynzeo[®]

netupitant/palonosetron

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

02 2020/AKYNZE0/adv 01

 **Galenica a.e.**

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

 **HELSINN**
Building quality cancer care together

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

14^οΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
Κλινικής Ογκολογίας

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 04 Νοεμβρίου

2022

17:30-18:30 **Στρογγυλό τραπέζι
Μελάνωμα**Προεδρείο: **Δ. Μπαφαλούκος, Χ. Εμμανουηλίδης**

17:30-18:00 Πρόοδοι στην αντιμετώπιση του πρώιμου μελανώματος.

Α. Φωταρέλλη

18:00-18:30 Νεότερες προσπάθειες στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Αποτυχίες και επιτυχίες σε παλιούς και νέους μοριακούς στόχους.

Α. Λασκαράκης**18:30-20:00** **Στρογγυλό τραπέζι
Καρκίνος πνεύμονα**Προεδρείο: **Ε. Σαμαντάς, Μ. Βασιλαματζίης, Α. Αρδαβάνης**

18:30-19:00 Προεγχειρητική χημειο-άνοσο- ή χημειο-ακτινο-θεραπεία στον ΜΜΚΠ;

Ι. Μούντζιος

19:00-19:30 Οι τρέχουσες εξελίξεις στις στοχεύουσες θεραπείες του πρώιμου και προχωρημένου ΜΜΚΠ.

Α. Μπόκας19:30-20:00 Νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες μέσω του διπλού ανοσοαποκλεισμού στην 1^η γραμμή του μεταστατικού ΜΜΚΠ.**Α. Ανδρεάδου**Sponsored by  Bristol Myers Squibb**20:00-21:00** **Τελετή έναρξης**Προεδρείο: **Χ. Ανδρεάδης, Ε. Λάλλα**

20:00-20:30 Χαιρετισμοί

20:30-21:00 **Εναρκτήρια ομιλία**Προεδρείο: **Π. Κοσμίδης, Σ. Ανίσογλου**

Η αξία της ανάλυσης του ολοκληρωμένου γονιδιωματικού προφίλ στη διάγνωση και εξατομικευμένη προσέγγιση των ογκολογικών ασθενών.

Ι. ΜπουκοβίναςSponsored by 

ΣΑΒΒΑΤΟ

05 Νοεμβρίου

2022

09:30-11:30 **Στρογγυλό τραπέζι
Καρκίνος μαστού**Προεδρείο: **Ε. Τιμοθεάδου, Ε. Σαλούστρος, D. Mauri**

09:30-10:00 CTCs και ctDNA στον καρκίνο μαστού: νεότερα δεδομένα στη προγνωστική, προβλεπτική και κλινική σημασία.

Ε. Μαραγκούλη

10:00-10:30 Η νέα εποχή της anti-HER θεραπείας.

Η. Αθανασιάδης

10:30-11:00 Η επαναξιολόγηση της έκφρασης του cErbB2 μετά τις τελευταίες εξελίξεις.

Π. ΞηρούΠροεδρείο: **Χ. Ανδρεάδης, Ε. Λάλλα**

11:00-11:30 Η εμπειρία με το Trastuzumab deruxtecan: από τις κλινικές μελέτες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Κ. ΠαπαζήσηςSponsored by  AstraZeneca

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

BINOZAR321/1 11/2021

Βεβαιωθείτε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώοντας την «ΚΕΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

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

SANDOZ A Novartis
Division

KAK: Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα: Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division
Φραγκοκκλησιάς 7B, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655



Προωθείται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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

14^ο

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΣΑΒΒΑΤΟ

05 Νοεμβρίου

2022

11:30-12:00 Διάλειμμα καφέ**12:00-14:00 Διαδραστικό τραπέζι****Καρκίνος μαστού**Προεδρείο: **Β. Μπαρμπούνης, Κ. Παπαζήσης**Ομιλητές: **Ε. Καρυδά, Ρ. Ιωσηφίδου, Μ. Χαραλαμπίδου, Μ. Τριχάς, Γ. Κλούβας, Ε. Τιμοθεάδου, Γ. Κεσίσης, Α. Αλεξόπουλος****14:00-15:15 Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ γεύμα****15:15-17:00 Στρογγυλό τραπέζι ONEO B****Προεγχειρητικές θεραπείες**Προεδρείο: **Κ. Θωμοπούλου, Ε. Καραμητρούσης, Α. Κυριαζόγλου**

15:15-15:35 Καρκίνος μαστού.

Σ. Νταϊλιάνης

15:35-15:55 Καρκίνος πνεύμονα.

Ε.Ι. Μπογάτσα

15:55-16:15 Καρκίνος ορθού.

Ι. Δημητριάδης

16:15-16:35 Καρκίνος στομάχου.

Χ. Μαρκέλλος

16:35-17:00 Σχολιασμός

Γ. Ράλλης**17:00-17:30 Διάλειμμα καφέ****17:30-18:30 Στρογγυλό τραπέζι****Η θεραπευτική αξία των αναστολέων της PARP**Προεδρείο: **Π. Παπακοτούλας, Δ. Κασαράκης**

17:30-18:00 Κριτήρια επιλογής μεταξύ των διαθέσιμων PARP αναστολέων στο νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο ωοθηκών.

Ι. ΜπουκοβίναςSponsored by **GSK**

18:00-18:30 Μεταστατικός καρκίνος του προστάτη: εξατομικευμένες επιλογές με PARP αναστολή.

Ζ. ΖαφειρίουSponsored by **MSD**
INVENTING FOR LIFE**18:30-20:00 Στρογγυλό τραπέζι****Καρκίνος πεπτικού**Προεδρείο: **Γ. Πενθερουδάκης, Ζ. Σαριδάκη**

18:30-19:00 Μοριακή ογκολογία ανώτερου γαστρεντερικού: ποιοι βιοδείκτες-πλατφόρμες είναι έτοιμα για την κλινική πράξη;

Σ. Λέββα

19:00-19:30 Βέλτιστη επιλογή ασθενών με προχωρημένο πλακώδες αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου και στομάχου για συνδυασμένη χημειοανοσοθεραπεία.

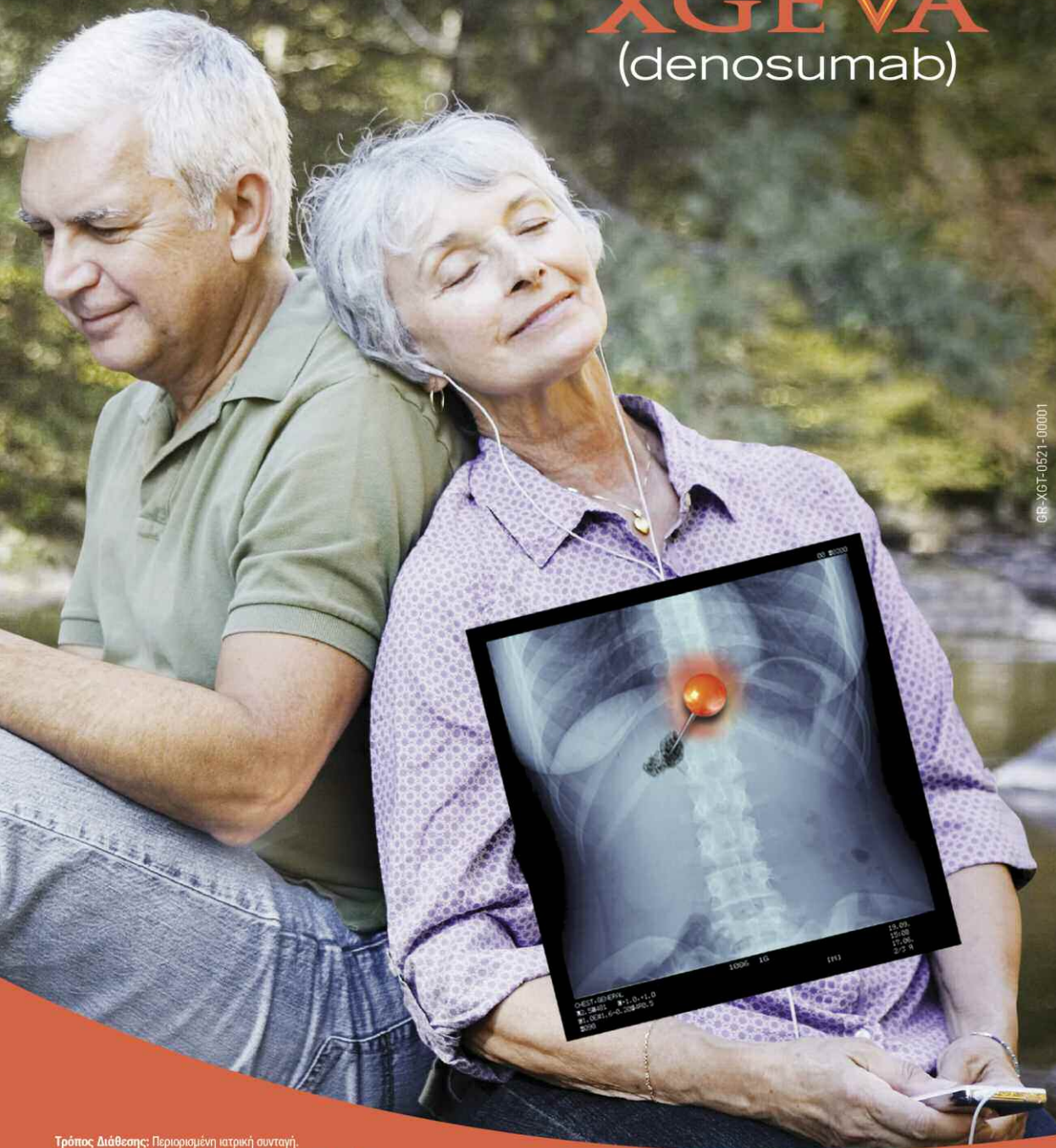
Ε. Ζαΐρη

19:30-20:00 Προχωρημένος καρκίνος παχέος εντέρου: νεότερα ερευνητικά δεδομένα για την ιατρική ακριβείας στην διάρκεια του 2022.

Α. Στριμπάκος

XGEVA[®]

(denosumab)



Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή.
Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

AMGEN[®]

Αγ. Κωνσταντίνου 59-61
Green Plaza, κτίριο Γ, 15 124 Μαρούσι
Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050
Email: info@amgen.gr, www.amgen.gr



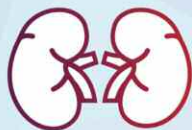
14^ο

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

MAURI DAVIDE	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ ΗΛΙΑΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.
ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Νοσοκομείο «Υγεία»
ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ ANNA	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
ΑΝΙΣΟΓΛΟΥ ΣΟΥΖΑΝΑ	Δρ., Υπεύθυνη, Διευθύντρια ΜΕΘ & Ιατρείου Πόνου, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΑΡΔΑΒΑΝΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής - Επιστημονικός Υπεύθυνος, Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
ΒΑΓΓΙΩΝΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Επιστημονικός Συνεργάτης Πνευμονολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου»
ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ ΜΙΧΑΗΛΣ	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά και Διοικητικά Υπεύθυνος, Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» - Πολυκλινική
ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	MD, MSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Συνεργάτης «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center, «Θεραπευτήριο Αθηνών», Oncology Medical Lead MSD
ΔΟΥΓΑΝΙΩΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	MD, DDS, Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρώην Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου UCLA, Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης
ΕΥΘΥΜΙΑΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	MD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΖΑΪΡΗ ΕΛΕΝΗ	MD, B.Sc.(MLS), Ειδικευόμενη Παθολόγος-Ογκολόγος Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ ΖΑΦΕΙΡΗΣ	MD, MSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ	MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
ΙΩΣΗΦΙΔΟΥ ΡΟΔΟΝΙΚΗ	MD, MSc, PhD, FEBS, Χειρουργός Μαστού, Προϊστάμενη Διευθύντρια, Χειρουργικό-Ογκολογικό Μαστού, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΚΑΡΑΜΗΤΡΟΥΣΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ	MD, MSc, BSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

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

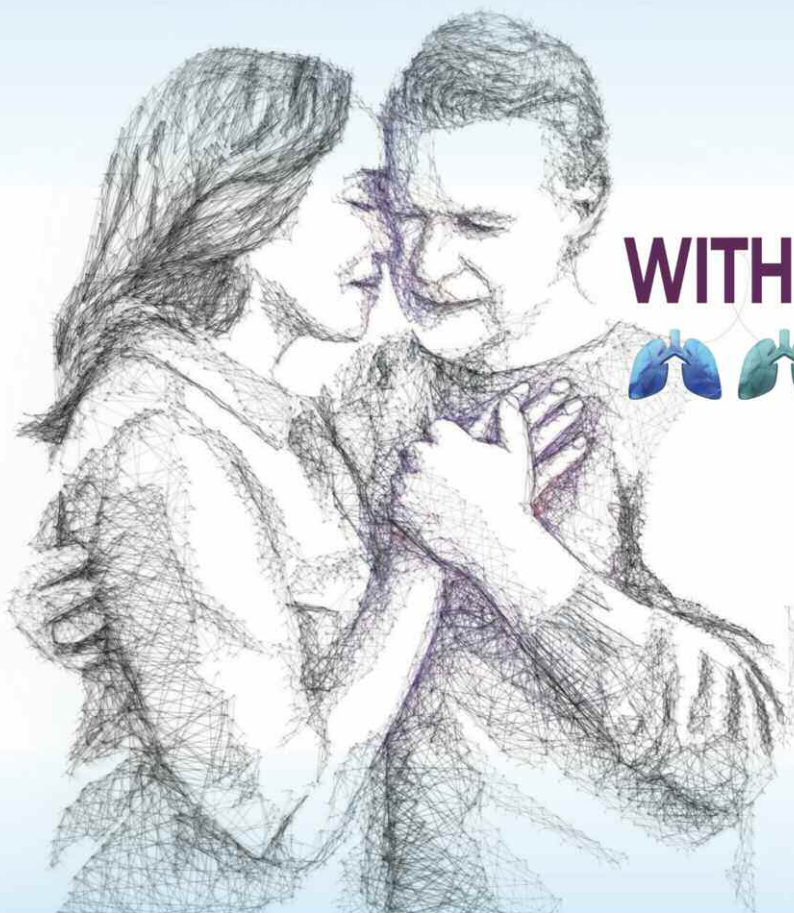
E-mail: ipsenepe@ipsen.com

<http://www.ipsen.gr>

Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 98 43 324, 210 98 58 930



ΚΑΡΥΔΑ ΕΙΡΗΝΗ	MD, PhD, Χειρουργός, Διευθύντρια, Κέντρο Μαστού, Νοσοκομείο «Υγεία»
ΚΑΣΑΡΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής - Επιστημονικά Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Καβάλας
ΚΕΣΙΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
ΚΛΟΥΒΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
ΚΟΚΚΑΛΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ	Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, MSc, PhD Candidate, Π.Γ.Ν. Λάρισας
ΚΟΝΤΟΒΙΝΗΣ ΛΟΥΚΑΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Ομάδα Oncomedicare
ΚΟΡΑΝΤΖΗΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
ΚΟΣΜΙΔΗΣ ΠΑΡΙΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
ΚΥΡΙΑΖΟΓΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, MD, PhD, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
ΚΩΤΣΑΚΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
ΛΑΛΛΑ ΕΥΘΑΛΙΑ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΛΑΣΚΑΡΑΚΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος MD, MSc, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα και Κέντρο Κλινικών Μελετών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
ΛΑΣΠΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΛΕΒΒΑ ΣΟΦΙΑ	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο & «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
ΛΟΓΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΜΑΡΑΓΚΟΥΛΗ ΕΛΕΝΗ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων
ΜΑΡΚΕΛΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ	Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»
ΜΟΛΥΒΑ ΔΗΜΗΤΡΑ	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γ' Χημειοθεραπευτική-Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΟΥΝΤΖΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική και Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ε' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιαώ»
ΜΠΑΦΑΛΟΥΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Δ.Α, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»



CONNECT WITH PURPOSE



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

TECENTRIQ[®] 1.200 mg: • Ελλάδα N.T.: 3.121,90 € • Α.Τ.: 3.951,72 € • Κύπρος: Μ.Α.Τ.: 4.073,42 €

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

TECENTRIQ[®] 840 mg: • Ελλάδα: N.T.: 2.053,66 € • Α.Τ.: 2.618,66 € • Κύπρος: Μ.Α.Τ.: 2.873,55 €

Τρόπος Διάθεσης TECENTRIQ[®]:

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή:
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό
με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον
κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

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



Ελλάδα: Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνος 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ: 210 6166100, email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.
τηλ: +357 - 22 76 62 76

TECENTRIQ NSCLC_6_0922



ΜΠΛΕΚΑ ΕΥΓΕΝΙΑ	Στρατιωτικός Ιατρός MSc, Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΠΟΓΑΤΣΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ-ΙΩΑΝΝΑ	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
ΜΠΟΚΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΠΟΝΙΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ	Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΜΠΟΥΚΟΒΙΝΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδας, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
ΜΠΟΥΚΟΥΡΗΣ ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ	MD, PhD, Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.
ΜΠΟΥΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΙΧΑΛΗΣ	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
ΝΤΑΪΛΙΑΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ	Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας
ΞΑΝΘΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	Δρ., Παθολόγος-Ογκολόγος
ΞΗΡΟΥ ΠΕΡΣΕΦΟΝΗ	Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική» Αθηνών
ΠΑΠΑΖΗΣΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Euromedica» Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
ΠΑΠΑΚΟΤΟΥΛΑΣ ΠΑΥΛΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΠΕΝΘΕΡΟΥΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Professor, Chief Medical Officer, European Society for Medical Oncology (ESMO)
ΡΑΛΛΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
ΡΩΜΑΝΙΔΟΥ ΟΥΡΑΝΙΑ	Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Γιαννιτσών
ΣΑΛΟΥΣΤΡΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
ΣΑΜΑΝΤΑΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
ΣΑΡΙΔΑΚΗ ΖΑΧΑΡΕΝΙΑ	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (Ε.Ο.Π.Ε.), Διευθύντρια, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan» Αθήνα, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ», Ηράκλειο Κρήτης

Οι ασθενείς με **HER2+** καρκίνο του μαστού αφιερώνουν
έως 100 ώρες κάθε χρόνο για την θεραπεία τους.^{1,2}

**Πως μπορείτε να προσφέρετε θεραπεία υψηλής ποιότητας που να είναι
ταυτόχρονα αποτελεσματική και αποδοτική;**

Το **PHESGO®** συνδυάζει τα πλεονεκτήματα του **PERJETA®**, **Herceptin®** σε μια ένεση υποδόριας
μορφής, **σταθερού συνδυασμού που μπορεί να χορηγηθεί μέσα σε 5 λεπτά.**¹⁻⁴



Η εγκαθιδρυμένη θεραπεία για τον **HER2+** καρκίνο
του μαστού πλέον χορηγείται σε πολύ λιγότερο
χρόνο^{1,2,4,11} και δίνει την δυνατότητα μείωσης της
απόρριψης ποσοτήτων φαρμάκου λόγω ρύθμισης
της δόσης και δύναται να απελευθερώσει έως

70% & **90%**

του χρόνου του
νοσηλευτικού
προσωπικού¹²⁻¹⁵

του χρόνου που περνάει
ο ασθενής στην καρέκλα
έγχυσης¹²⁻¹⁵

PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Go there

Η εξοικονόμηση χρόνου και πόρων προκύπτει από τις αντίστοιχες
συγκριτικές μελέτες του Herceptin SC έναντι του Herceptin IV.¹²⁻¹⁵

Πληροφορίες για την ασφάλεια: Για Επαγγελματίες Υγείας

Οι πιο συχνές ADRs (≥30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που
υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PHESGO ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη
σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η
αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναιμία, η εξασθένιση και η
αρθραλγία. Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε όπως
παραπεμφθείτε στην ΠΧΠ του φαρμάκου που παρατίθεται κάτωθεν.

Πληροφορίες για την κύηση: Για Επαγγελματίες Υγείας

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει PHESGO, ή εντός 7 μηνών
μετά την τελευταία δόση του PHESGO, παρακαλούμε να αναφέρετε
αμέσως την εγκυμοσύνη στην τοπική Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης
της Roche (HELLAS) ΑΕ στα παρακάτω στοιχεία.

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

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

Phesgo 1200mg / 600mg Ελλάδα: Ν.Τ.: 5.316,43 € Λ.Τ.: 6.393,10 €	Phesgo 1200mg / 600mg Κύπρος: Μ.Α.Τ.: 7.249,43 €
Phesgo 600mg / 600mg Ελλάδα: Ν.Τ.: 3.382,85 € Λ.Τ.: 4.067,94 €	Phesgo 600mg / 600mg Κύπρος: Μ.Α.Τ.: 4.710,46 €

Βιβλιογραφία

1. PERJETA Summary of Product Characteristics. 2. Herceptin Summary of
Product Characteristics. 3. PHESGO Summary of Product Characteristics. 4.
Tan AR, et al. *Lancet Oncol* 2021;22:85-97. 5. Ditsch N et al. *Breast Care* 2019;
14: 224-245. 6. NCCN Guidelines Version 5.2020 - Invasive Breast Cancer.
Published July 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx 7. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634-1657. 8.
Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-1220. 9. Burstein NJ et al. *Ann
Oncol* 2019; 30: 1541-1557. 10. Pivot X et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1979-1987. 11.
Ismael G et al. *Lancet Oncol*. 2012;13: 869-78. 12. De Cock E et al. *European
Cancer Congress* 2013, abstract #P128. 13. Maniadas N et al. *Journal of
Cancer Policy* 2017. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpo.2017.05.001>.
14. Lopez-Vivanco G et al. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 1454-1461. 15. De Cock E
et al. *Cancer Med* 2016; 5: 389-397.

▼ 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) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail
(hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικά (+30 2106166100). **Κύπρος:** στο
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της εταιρείας Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ, είτε
αποστέλλοντας e-mail (drugsafety@stamatis.com), είτε τηλεφωνικά (+357
22-257200) ή μέσω Φαξ (+357 22-257300).

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρετε:

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για

ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Ελλάδα: ROCHE (Hellas) Α.Ε.

Αλαμάνας 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική, Τηλ: 210 6166100,
email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**ΣΤΡΙΜΠΑΚΟΣ ΑΛΕΞΙΟΣ**

MRCP, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ε'
Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»

ΤΙΜΟΘΕΑΔΟΥ ΕΛΕΝΗ

Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας Α.Π.Θ.,
Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ.
«Παπαγεωργίου»

ΤΡΙΧΑΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ

Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης
«Ιασώ»

ΦΩΤΑΡΕΛΛΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

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

ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΟΥ ΜΑΡΘΑ

Δρ, Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Υπεύθυνη,
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ.
«Θεαγένειο»



14^ο

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του Καρκίνου

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

Με τη συνεργασία:

Ομάδα Νέων Ελλήνων Ογκολόγων

Υπό την αιγίδα:

Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας

Ιατρικός Σύλλογος Θεσσαλονίκης

Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης

Ημερομηνία διεξαγωγής:

4-5 Νοεμβρίου 2022

Τόπος Διεξαγωγής:

Ξενοδοχείο The MET

26ης Οκτωβρίου 48

Θεσσαλονίκη 546 27

Εγγραφές:

Η εγγραφή στο Σεμινάριο 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, επιλέγете 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 Σεμινάριο 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 16 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Παραλαβή Πιστοποιητικού:

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα σταλεί μετά το πέρας των εργασιών του Σεμιναρίου 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 Iivemed για όσους έχουν διαδικτυακή παρουσία και στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας για όσους έχουν φυσική παρουσία.

Γραμματεία:

Events & Travel Solutions

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

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη

Τηλ.: 210-9880032 • Φαξ: 210-9881303

E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr

Website: www.events.gr

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

ALYMSYS[®]

Bevacizumab



W
M **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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες.

Νοσοκομειακές 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

mAbience
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»



14^ο

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΧΟΡΗΓΟΙ





MORE THAN MEDICINE

ALIMTA PD.C.SO.IN. 500mg/VIAL BTx1 VIAL
 CYRAMZA CS.SOL.INF 10MG/ML BTx2 VIALx10ML
 VERZENIOS F.C.TAB 50, 100 και 150MG/TAB BTx28 δισκία σε BLISTERS PCTFE/PE/PVC/Alu
 RETSEVMO F.C. CAP 40 και 80MG/CAP BTx56 σκληρά καψάκια σε BLISTERS PCTFE/PE/PVC/Alu

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



Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών κάθε Προϊόντος είναι στη διάθεσή σας.
 Αναζητήστε την από εκπρόσωπο της εταιρείας ή στον υπερασύνδεσμο
<https://www.lilly.gr/landing-pages/spcs-oncology> ή σκανάρετε τον κωδικό QR



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
 15^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά,
ΤΗΛ.: 210 6294600, **FAX.:** 210 6294610
Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294629, **e-mail:** orders@lilly.gr, www.lilly.gr

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ στα κοινωνικά δίκτυα



Lonsurf®

τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη



SERVIER 
moved by you

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

Η άδεια κυκλοφορίας για το LONSURF® έχει χορηγηθεί στη Servier από την Ταίη, αναπτύσσεται και από τις δύο εταιρείες παγκοσμίως και διατίθεται στα αντίστοιχα εδάφη δικαιοδοσίας της καθεμιάς.

Πριν τη συνταγογράφηση, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας.

Lonsurf® (15+6,14) mg/tab BTx20: ΑΤ: € 593,25 ΝΤ: € 465,93
Lonsurf® (15+6,14) mg/tab BTx60: ΑΤ: € 1.709,70 ΝΤ: € 1.397,78
Lonsurf® (20+8,19) mg/tab BTx20: ΑΤ: € 783,67 ΝΤ: € 621,23
Lonsurf® (20+8,19) mg/tab BTx60: ΑΤ: € 2.262,14 ΝΤ: € 1.862,90

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


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»**

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. ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ 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 ενδείξεων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

• τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στένωσης ανδρών (ADT) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).

• τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανδρικού στονιολογικού καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).

• τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι συμπτωματικοί ή είναι συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στένωσης ανδρών 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 ντοσταζέλη.

4.2 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία από (στις) δραστη(ές) ουσία(ές) ή σε κάποιο από τα εδάφη που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.6 και 6.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: 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 ανά περίπτωση.

Σύνδρομο απόδοσης αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου απόδοσης αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με γρήγορα εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων αμνησίας, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τώλησης 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.

Διευρητικές Κύμας Καρδιακής: Έχουν αναφερθεί περιστατικά διευρητικών κύμας καρδιακής σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρδίνος αυξημένος κύκλος (0,3%), οδοντοκαρμική παύση εντέρου (0,2%), καρδιακή από μεταβολικό επιβόλμο (0,2%) και μεταβολικό καρδιακή αυξημένος κύκλος (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας (μακροσκοπική αιμορραγία ή άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια ή επιτακτική ανάγκη αύξησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide).

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγής ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνιστάται να ανακοινωθεί την συγχρησιμοποίηση φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξαχθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστηρίγματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική του δράση είναι μεγάλη σημασία για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων στο πλαίσιο. Η συγχρησιμοποίηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτική ομοιοείδη με κομμάρι πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιείται με ένα αντιπηκτικό με μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασπιρίνη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομοιοποίησης 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: Μετά από αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανώς συσχετισμένη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φανούν οι ανικανότητες στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και ο χρόνος για την έναρξη και μείωση της εξελικτικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσβαση καρδιακής διαστολής: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλειστικώς ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στήνωση (κατά τους τελευταίους 3 μήνες) κλινική ανεπάρκεια κατηγορίας II ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αρτηρίας κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) > 45%, βροχίτιδα ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία ανδρικού αποκλεισμού μπορεί να παρενέχει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύποπτο παρατεταμένο χρόνο παράστασης 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 κλινικό σφάλμα κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κολικής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυταροστατική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρησιμοποίηση της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσταζέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσταζέλη.

Αντιδράσεις υπερευστασίας: Αντιδράσεις υπερευστασίας 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. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική/κόπωση, εξόφληση, υπέρταση, κατάπληξη, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ισχυμική καρδιακή νόσο και επιληπτικές κρίσεις. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε 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 αναλταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου απόδοσης αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αγγειακού 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 ψευδαισθήση.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επιπλοκή νύχτας, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, δυσανεμία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Όχι συχνές: νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις.*. Μη γνωστές: σύνδρομο σπασμών αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας.
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχυμική καρδιακή νόσος*. Μη γνωστές: παρατεταμένο διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξόφληση, υπέρταση.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: εξοδοντική, κνησμός. Μη γνωστές: εξάνθημα.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάπληξη*. Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οστεοαλγία.
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναικομαστία.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση.
Κακώσεις θηλάσιων 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 «Επιασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένων επιληπικών, σύνθετων σπασμών επιληπικών, εστιακών επιληπικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.

* Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχυμική καρδιακή νόσο», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προηγμένων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυποποιημένες ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3: στήνωση στεφανιαίας νόσου, εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στήνωση, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας.

* Περιλαμβάνει όλους τους προηγμένους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα σόδια.

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 βικαλοταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλίμακωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξοδοντική, εξοδοντική, οι ασθενείς με προηγμένη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-01-0403 (UPWARD), για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσιακά 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 διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

Δεν είναι γνωστές ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον οξύ των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από in vitro μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και η ενεργός μεταβολίτη της προσοδεύονται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα των δακτύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Ισχυμική καρδιακή νόσος

Σε τυποποιημένες 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 συμβάν ισχυμικής καρδιακής νόσου που οδηγούσε σε θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδών κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οδών-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια μέσω:

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

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669.

Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΤΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V., Sylvisweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΤΙΑΣ 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/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΤΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

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 ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

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

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.

Αγρίω 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα.

Τηλ. 210 8189 900, Fax 216 8008 998

www.astellas.gr

Τοπικός Αντιπρόσωπος/

Διανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:

Novartis Ltd, Τηλ: 00357 22483858

ΧΤΑ/ΑΔΥ 2/07/2022

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανό

[illegible][illegible]

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Συχνότητα για όλους τους βαθμούς βαρύτητας	Όλοι οι βαθμοί βαρύτητας (%) n=366	Βαθμοί βαρύτητας ≥ 3 n=366
Αιμολυξίες και παρασιτώσεις			
Ουρολοιμώξεις	Πολύ συχνές	15,3	1,1
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	13,1	0,3
Ρινοφaringίτιδα	Συχνές	5,2	0,0
Παραρρινοκολίτιδα	Συχνές	4,4	0,0
Βronχίτιδα	Συχνές	3,8	0,3
Γρίπη	Συχνές	2,5	0,5
Συστακτικός έμφραγ	Συχνές	2,5	0,0
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	64,2	49,5
Αναμία	Πολύ συχνές	43,2	10,1
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	19,4	12,0
Αναιμία	Πολύ συχνές	10,9	2,5
Εμμόφρετη ουδετεροπενία	Συχνές	6,6	6,6
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερσенсиβιλίτις*	Πολύ συχνές	36,6	1,9
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	38,1	1,4
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	16,7	2,5

Υποχρηστικότητα	Παύλο συχνότες	15,0	0,3
Υπερβολικότητα	Παύλο συχνότες	11,7	1,6
Υποπροσπορευσιμότητα	Συχνότες	8,7	5,2
Υποδυσβαστικότητα	Συχνότες	7,1	0,8
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Αιμνία	Παύλο συχνότες	11,7	0,0
Άγχος	Συχνότες	6,3	0,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Παύλο συχνότες	19,4	0,8
Ζάλη	Παύλο συχνότες	13,7	0,0
Δυσανεμία	Συχνότες	9,0	0,0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθώρακιου			
Βήχας	Παύλο συχνότες	22,7	0,0
Ρινορροια	Συχνότες	6,6	0,0
Ρινοκήλη συμφορητική	Συχνότες	6,0	0,0
Επίπεση	Συχνότες	5,2	0,0
Δυσπνοια μετά κόπωση	Συχνότες	4,1	0,0
Παραρρινοική βήχας	Συχνότες	3,8	0,0
Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών	Συχνότες	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
Κούραση άγχος	Πολύ συχνές	20.8	2.2
Στασιμότητα	Συχνές	9.6	0.8
Άγχος ανακούφισης χέριας	Συχνές	6.8	0.3
Γαστροεγκεφαλική συνδρομή νόσος	Συχνές	5.7	0.0
Αίσθηση της κοιλίας	Συχνές	5.5	0.0

Διαμετρία	Πολύ συχνός	44,3	0,0
Εξάνθημα	Πολύ συχνός	15,8	1,1
Κνησμός	Πολύ συχνός	12,0	0,0
Ξηροderμία	Συχνός	9,0	0,0
Κηλοderμία/αλλοιώσεις εξάνθημα	Συχνός	6,8	0,0

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Οστεοαλγία	Πολύ συχνή	18,3
Αρθραλγία	Πολύ συχνή	13,7
Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Συχνή	6,3
Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή	5,2

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Δυσουρία	Συχνότες	4,4	0,3
Αιματουρία	Συχνότες	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

Παρατηρήσεις			
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	10,1	0,0
Ανιχνεύσιμη φαινοτάση αίματος ανόργανη	Συχνές	8,5	1,4
Παρατεταμένος χρόνος ενεργοποίησης μαρτινθροβόπλοατίνης	Συχνές	4,1	0,5

1. Τα συμπτώματα υπεραισθησίας αναφέρθηκαν μέχρι το τέλος της ημέρας μετά από τη χορήγηση της θεραπείας. Συμπεριλαμβάνουν συμπτώματα που κωδικοποιούνται με τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: δύσπνοια, σπασμός, εξόφθα, ερυθμία, βαρσική δυσφορία, συρρίγγη, οίδημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, εξέλκωση του στόματος, αποσπολήση δακτύλου, διανοικτική γλώσσα, αυσιστική οίδημα στο λαιμό.

Διατάξεις επιδημικών ασθενειών: Η επίπτωση του Ουδετερότητος Ο διαμέτρου χρόνος και η εμφάνιση της ουδετεροποίησης αυξάνονται με την ηλικία του παιδιού καθώς και με τον χρόνο έκθεσης στην 15 ημέρες ή 8 μήνες διάφορα της ουδετεροποίησης στην 8 ημέρες. Ουδετεροποίηση παρουσιάζονται στο 64,2% (235/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης ουδετεροποίησης βαθμού 3-4 στο 49,5% των ασθενών. Η ουδετεροποίηση ήταν ίση μείωση της ανοχής στο 63% (236/366) των ασθενών. Εμφάνισή ουδετεροποίηση παρουσιάζονται στο 6,6% (24/366) των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με sacitumabm χωρίς να λαμβάνουν αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα της UGT1A1: Η επίπτωση της ουδετεροποίησης βαθμού 3-4 ήταν 57% (100/170) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28.74% (115/246) σε ασθενείς ετερόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 45% (117/261) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο γα μεταλλάξιμου τύπου. Η επίπτωση της ουδετεροποίησης βαθμού 3-4 ήταν 44% (76/170) σε ασθενείς ετερόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 4% (10/261) σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο γα μεταλλάξιμου 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 γα μεταλλάξιμου τύπου. Διάρκεια Ο διαμέτρου χρόνος και η εμφάνιση της ουδετεροποίησης αυξάνονται με την ηλικία του παιδιού καθώς και με τον χρόνο έκθεσης στην 8 ημέρες. Διάρκεια παρουσιάζονται στο 64,5% (236/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης ουδετεροποίησης βαθμού 3-4 στο 49,5% (235/366) των ασθενών. Ένας από τους 366 ασθενείς (< 1%) διέκοψε τη θεραπεία λόγω θάνατου. Ουδετεροποίηση κλινικά παρατηρείται σε < 1% (3/366) των ασθενών. Υπερηχογράφημα: Αντικείμενο υπερηχογράφημα πραγματοποιήθηκε σε 366 ασθενείς. Το υπερηχογράφημα αποκάλυψε παθολογικές βλάβες στα όργανα στο 36,6% (134/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης υπερηχογράφημα στο 36,6% (134/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης υπερηχογράφημα στο 1,9% (7/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης υπερηχογράφημα που σήφαινε σε οριστική διακοπή του sacitumabm γενετικά συμπεριλαμβανομένης υπερηχογράφημα στο 0,3% (1/366). Ανοχή: Η ουδετεροποίηση Τη διάρκεια δοσίδων είναι περιορισμένη. Συνιστά, δεν μπορεί να εξελίξει συμπτώματα για τις επιπτώσεις της ουδετεροποίησης. Αναφορά πιθανολογημένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογημένων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άμεσων κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιτρέπεται η απευθείας κοινοποίηση της σχέσης αίτιου-κίνησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Στόχητα από τους επαγγελματίες υγείας.

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ

Όνομα: Ελένη Εύης Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Κλοσσός, Αθήνα, Τηλ +30 21 32040380/3875, Fax: +30 215 00459585, Ιστοσελίδα: <http://www.espf.gr>, **Κύριος Διαχειριστής Υπηρεσίας:** Υπουργείο Υγείας, PO-1375 Λαμία, Τηλ: +357 22608067, Fax: +357 22608069, Ιστοσελίδα: www.moh.gov.gr, **ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ:** ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΩΝ ΔΕΛΤΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: **ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ**

ΠΡΟΪΟΝΤΑ: **ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ** ΤΩΝ ΚΙΝΗΜΑΤΩΝ: 11/2021

Για την πλήρη ΠΧΠ του προϊόντος αποστέλλεται στον ΚΑΚ.

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

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



GILEAD
Creating Possible

ERLEADA® Εργαλείψη των Χαρακτηριστικών των Προϊόντος

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Erleada 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg apalutamide. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (πίνακο). Επαρκώς κεραιωτά προς κρηπίδα/σπινθη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαρμολίνη την ένδειξη «AR 60» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Erleada ενδείκνυται: • για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ανδρικού στον ενσφιγμένο καρκίνου του προστάτη (nm-CRPC) σε ενήλικους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατικό νόσο. • σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοαπορροφούμενου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στήριξης ανδρικών (ADT). **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έσοδα. Ισχυρές, που είναι ή ενδέχεται να γίνουν έγκυες. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Επιληπτικές κρίσεις:** Το Erleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων υποκειμένου εγκεφαλικού τραύματος, πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (έντός ενός έτους), πρωτογενών όγκων εγκεφάλου ή εγκεφαλικών μεταστάσεων. Δεν παρουσιάζει επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erleada, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Ο κίνδυνος για επιληπτικές κρίσεις ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Σε δύο ταυτοποιημένες μελέτες (SPARTAN και TITAN), επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή προδιαθεσικών παραγόντων για επιληπτικές κρίσεις. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην ενόχνη χορήγηση Erleada σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτική κρίση. **Πτώσεις και κατάγματα:** Πτώσεις και κατάγματα σημειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν apalutamide (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα πριν την έναρξη του Erleada και η παρακολούθηση και η διαχείριση τους θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης παραρτημάτων στήριξης των ποτών. **Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων αγγειών που οδηγούν σε θάνατο, εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με apalutamide (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν παραγόντες κινδύνου καρδιακής / ισχυμικής αγγειακής νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ισχυμικής καρδιοπάθειας και ισχυμικών διαταραχών των αγγείων του εγκεφάλου. Η διαχείριση παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να βελτιστοποιείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα. **Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Το apalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απόλυτη της αποτελεσματικότητας πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ευρέως χρήσης. Συνεπώς, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση των ταυτοχρόνιων φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της θεραπείας με apalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση του apalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευσταθής υποστήριξη πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταβολών θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα προσαρμογές της δόσης. Βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας των υποστηρίξεων στο πλαίσιο. Η χορήγηση του apalutamide με βαρφαρίνη και κοκαμινάκη αντισπασμικά θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Erleada συγχρησιμοποιείται με ένα αντισπασμικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή η ασπιρίνη/καρβυλ), θα πρέπει επιπροσθέτως να παρακολουθείται ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Ενζύμ (INR). **Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής/σταθερής στήριξης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, των αρτηριακών ή φλεβικών αρτηριοφλεβικών επεισοδίων (π.χ., πνευμονική εμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων των παραδόχων ισχυμικών επεισοδίων) ή των κλινικά σημαντικών τοπικών αρτηριών αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του apalutamide σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το Erleada συνταγογραφείται, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται για παραγόντες κινδύνου όπως υπέρταση/υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερόλη ή άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις, εφόσον απαιτείται, μετά την έναρξη του Erleada, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας. **Η θεραπεία στήριξης ανδρικών μπορεί να παραιτείται το διάστημα QTc:** Σε ασθενείς με ιστορικό ή παραγόντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παραιτούν το διάστημα QT, οι κίνδυνοι θα πρέπει να αξιολογούνται την αναλογία οφέλους-κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κολικής ταχυκαρδίας διαγν. ριθμικού (torsade de pointes) πριν την έναρξη του Erleada. **Σύνδρομο Stevens-Johnson/SJS/τοξική επιδερμική νεκρόση (TEN):** Αναφορές SJS/TEN μετά την κυκλοφορία, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα, έχουν παρατηρηθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Erleada και η συχνότητα εμφάνισης είναι «μη γνωστή» (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν SJS/TEN. Δεν παρατηρήθηκαν αυτά τα συμπτώματα το Erleada θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν άμεση ιατρική συμβουλή. Το Erleada δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε ασθενείς που παρουσιάζουν SJS/TEN οποιαδήποτε στιγμή ενόσω λαμβάνουν Erleada και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναλυτικής θεραπείας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιγραφή των προβλ. ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση (26%), δερματικό εξάνθημα (26%) οποιοδήποτε βαθμού και 6% βαθμού 3 ή 4), υπέρταση (22%), έλαση (18%), αρθραλγία (17%), διάρροια (16%), πύση (13%) και μείωση σωματικού βάρους (13%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κατάγματα (11%) και υποθυρεοειδισμό (8%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακόλουθες: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας, συχνότητες εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα εμφάνισης*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές: υποθυρεοειδισμός [†]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη συχνές: υπερχοληστερόλη/υπερλιπιδαιμία
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	συχνές: δυσανεμία, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου [†] όχι συχνές: επιληπτική κρίση [†] (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
Καρδιακές διαταραχές	συχνές: ισχυμική καρδιοπάθεια [†] μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: έλαση, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές: δερματικό εξάνθημα [†] συχνές: κνησμός, αλωπεκία μη γνωστές: σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόση [†]

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές: κόπωση, αρθραλγία συχνές: μείωση σωματικού βάρους
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές: μειωμένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	πολύ συχνές: πύση

* Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται βασίζονται στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών.
[†] Περιλαμβάνεται υποθυρεοειδισμός, αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα, μειωμένη θυροξίνη, αυταόνοση θυρεοειδίτις, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη τριιωδοθυρονίνη.
[‡] Περιλαμβάνεται παραδόχιο ισχυμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ισχυμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρωση καρτιδίας, στένωση καρτιδίας, ημιπληγία, βροχίτις, βροχίτις, βροχίτις αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβωτικό εγκεφαλικό έμφρακτο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφρακτο παρεγκεφαλίδας, εγκεφαλικό έμφρακτο και εγκεφαλικό ισχαιμία.
[§] Περιλαμβάνει δόγματα της γλώσσας.
^{||} Περιλαμβάνει στήριξη, οστική στήριξη, έμφρακτο του μυοκαρδίου, οξύ έμφρακτο του μυοκαρδίου, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας, διακοπή κυκλοφορίας μη φυσιολογική, αυξημένη προπόνηση, ισχαιμία του μυοκαρδίου.
[¶] Βλέπε «Δερματικό εξάνθημα» στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».
[‡] Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία.
[§] Βλέπε παράγραφο 4.4.
^{||} Περιλαμβάνεται κατάγματα πλευρών, κατάγματα οσφυϊκού σπονδύλου, αιμωμιακά κατάγματα σπονδυλικής στήλης, κατάγματα σπονδυλικής στήλης, κατάγματα άκρου ποδός, κατάγματα ισχίου, κατάγματα βραχίονα οστού, κατάγματα θωρακικού σπονδύλου, κατάγματα άνω άκρου, κατάματα ισχίου οστού, κατάματα άνω χεριών, κατάματα ήβου οστού, κατάματα κοτύλης, κατάματα σπονδυλικής, αιμωμιακά κατάματα, κατάματα πλευρικού μηρού, κατάματα ποτών του ποσού, κατάματα κάτω ποσού, οστεοπορωτικό κατάματα, κατάματα καρπού, οστεοποτικό κατάματα, κατάματα πελvis, κατάματα πύσης, κατάματα κεφαλής, κατάματα στήριξης, κατάματα από υπερβολική επιβάρυνση, μετατραυματικό κατάματα, κατάματα σκελετικό σπονδύλου, κατάματα του αγκώνα του μηριαίου οστού, κατάματα κνήμης. Βλέπε παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, δερματικό εξάνθημα: Το δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με το apalutamide περιγράφεται συνήθως ως κηλιδώδες ή κηλιδωδισιόδες. Στο δερματικό εξάνθημα περιλαμβάνονται εξάνθημα, κηλιδωδισιόδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κνίδωση, κνηριακό εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, επιπεδικό, πολυμορφο ερυθρό, βλατιδωδές εξάνθημα, σπογγιόμορφο εξάνθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, ερυθματώδες εξάνθημα, σπογγιόμορφο, φουρουλικό εξάνθημα, σπογγιόμορφο, φλυκταίνον εξάνθημα, φλυκταίνον, βλατιδωδές, διαβήρση του δέρματος, δερματίτιδα και τοπικό εξάνθημα. Ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικού εξανθήματος αναφέρθηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν apalutamide. Βαθμολόγηση δερματικού εξανθήματος (ορισμένα ως εκείνα που καλύπτονται > 30% της επιφάνειας σώματος [BSA]) αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με apalutamide στο 6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ήταν 83 ημέρες. Στο 78% των ασθενών το εξάνθημα επέσβεψε, με διάμεσο χρόνο έως την αποδοχή 78 ημερών. Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνονται τοπικά κορτικοστεροειδή, από στόματος αντιισταμινικά και το 19% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με δερματικό εξάνθημα, η δόση διακόπηκε στο 26% των ασθενών και ελαττώθηκε στο 14% των ασθενών. Το δερματικό εξάνθημα επανεμφανίστηκε στο 59% των ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης. Το δερματικό εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με apalutamide στο 7% των ασθενών που εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα. **Πτώσεις και κατάγματα:** Στη μελέτη ARN-509-003, κάταγμα αναφέρθηκε στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 6,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι μισοί ασθενείς είχαν πύση μέσο σε διάστημα 7 ημερών πριν από το κάταγμα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Πτώσεις αναφέρθηκαν στο 15,6% των ασθενών που έλαβαν apalutamide, έναντι 9,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Σε μία ταυτοποιημένη μελέτη (SPARTAN) οι ασθενείς με nmCPRC, ισχυμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία ταυτοποιημένη μελέτη (TITAN) οι ασθενείς με mHSPC, ισχυμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 6 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν apalutamide και 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο απειλήσαν λόγω ισχυμικής καρδιοπάθειας (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στη μελέτη SPARTAN, με μία βλάβη έκθεσης 32,9 μηνών για το apalutamide και 11,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παρακάτω). Στη μελέτη TITAN, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν σε παρόμοια αναλογία στους ασθενείς στις ομάδες του apalutamide (1,5%) και του εικονικού φαρμάκου (1,5%). Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν apalutamide και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο απειλήσαν λόγω ισχυμικής διαταραχής των αγγείων του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Υποθυρεοειδισμός:** Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με βάση τις αξιολογήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) ανά 4 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών που λάμβαναν ήλθε θεραπεία υποθυρεοειδισμού του θυρεοειδούς στο σκελός του apalutamide και στο 3% των ασθενών στο σκελός του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς που δεν λάβαν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ή να προσαρμόζεται η δόση της. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η αυχική παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογένης 248Α, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπο: <http://www.ema.europa.eu>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΠΟΡΡΙΣΤΕΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/18/1342/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 10 Φεβρουαρίου 2022. **Αναφορές πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΝΕΧΕΙΑΣΕΙΣ / ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
EC TAB 60MG/TAB	Bx112 δισκία σε blisters PVC/PCTFE/alu	2.415,28 €	2.918,66 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε. Α. Ειρήνης 66, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8900000.

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. **CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.** 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 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. **CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίμπη. **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 καρβοαντινιβή 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 την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιτωφεύεται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περιήλωση των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμφανιστούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομείνουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες **Τροποποίησης θεραπείας:** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε βαθμό ≤1 Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης) Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημειώστε: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα** Τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικό πληθυσμό Ηλικιωμένοι** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καρβοαντινιβή σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). **Φυλή** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία** Η καρβοαντινιβή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καρβοαντινιβή δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ηπατική δυσλειτουργία** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καρβοαντινιβή 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. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καρβοαντινιβή σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα 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 την λήψη του CABOMETYX. **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** Καθώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν χωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί οχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποπασσαίμια, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία, γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). **Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καρβοαντινιβή (βλ. Παράγραφο 4.2):** Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (AE) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοαντινιβή στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καρβοαντινιβή χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καρβοαντινιβή λόγω AE συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απατήθηκαν δύο μειώσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και οι ασθενείς που την πρωτόδική διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι

την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές της δόσης συνέβησαν στο 56% και 72%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη 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. Ηπατοτοξικότητα Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπартικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη 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 καβοζαντινίβη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Διατρίψεις και συρίγγια Σοβαρές ΓΕ διατρίψεως και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκκρινή κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπικιτιτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρίψεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα 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 καβοζαντινίβη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πλάγια φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πτυλικής φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πτυλικής φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κιρρών, πτυλικής υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωση με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαερέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία Στη μελέτη HCC (CELESTIAL) και στη μελέτη DTC (COSMIC-311), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυμάτων Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί ή διακοπεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικά, η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί, έως ότου ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση· κατόπιν η καβοζαντινίβη μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. Οστεοενέκρωση Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεοενέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφονικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πταχμών-πελμάτων Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πταχμών-πελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει θανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. Πρωτεϊνουρία Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της καβοζαντινίβης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρικό σύνδρομο. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. 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 καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με PRES. Επιπλοκές του διαστήματος QT Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδικαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υπονατρίαμίας). Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υποασβεστιαμία 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 καβοζαντινίβη 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 μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). Επαγωγίδια και αναστολείς CYP3A4 Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υποστρώματα

P-γλυκοπρωτεΐνης Η καρβοξαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοξαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστημάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται όσον αφορά τη λήψη υποστημάτων P-gp (π.χ. φεβοφενόνη, αλκυρένη, αμπρεσινάβη, ετεζιλική δαβινταρόνη, διονίνη, κολχικίνη, μαρσιβρόκη, ποσοκοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, επαγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολπαπτατίνη) ενώ λαμβάνουν καρβοξαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολέας MRP2** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοξαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβρένη, εμτρισιατίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Εκδόχο Λακτόζης** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσπροσάρθρωση 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 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Καρβοξαντινίβη ως μονοθεραπεία** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομυαλγία και το σύνδρομο ερυθροδυσαιθσίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάνουν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετος, δυσανεξία, 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 ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι η ηπατική εκφυλιστική βλάβη, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοποίηση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό DTC ($\geq 1\%$ επίπτωση) είναι η διάρροια, η πνευμονική εμβολή, η δύσπνοια, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η υπέρταση και η υπονατριαιμία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιοδήποτε βαθμού (που εμφάνισαν τουλάχιστον το 25% των ασθενών) στον πληθυσμό DTC περιλάμβαναν διάρροια, PPES, υπέρταση και κόπωση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία καρβοξαντινίβης για RCC, HCC και DTC ($n=1043$) ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοξαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάβαναν θεραπεία με καρβοξαντινίβη ως μονοθεραπεία.** **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: απόστημα. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοποίηση, Συχνές: ουδετεροπενία, λεμφοπενία. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός*. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομυαλγία, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υποφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία, υποχοληστερόλαιμία, υπογλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη Συχνές: περιφερική νευροπάθεια* Οι συχνές: στασιμότητα, αγγειακή εκφυλιστική επίθεση. **Σύστημα όρασης** Συχνές: υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία, υποχοληστερόλαιμία, υπογλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου** Πολύ συχνές: έμετος, καρδιακές διαταραχές, μη γνωστές: έμφραγμα μυοκαρδίου. **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία*. Συχνές: φλεβική θρόμβωση*, αρτηριακή θρόμβωση. Μη γνωστές: ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Οι συχνές: υπέρταση κρίση. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονική εμβολή. **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: γαστρεντερική διάτρησις*, παγκρεατίτιδα, συρίγγιο*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδές στοματικό άλγος, ήλκυστος, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατική εκφυλιστική βλάβη* Οι συχνές: χολοστατική ηπατίτιδα. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαιθσίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα από μόρφη ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκεράτωση, ερύθημα. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα Συχνές: μυικοί στασιμότητα, αρθραλγία. Οι συχνές: οστεονέκρωση της γνάθου. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** Συχνές: πρωτεϊνουρία. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Πολύ συχνές: κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. **Παρακλινικές εξετάσεις*** Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένα AST Συχνές: ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος*, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάζη, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος. **Κακώσεις, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών** Συχνές: επιπλοκές τραύματος*. **Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιπλοκών** ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. **Συμπεριλαμβανόμενης της πολυνευροπάθειας, η περιφερική νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητηριακή** **Συμπεριλαμβανόμενης της επίστασης ως της πιο συχνά αναφερόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας** **λες οι φλεβικές θρομβώσεις, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης** **α Με βάση τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες** **Διαταραγμένη επώλωση, επιπλοκή στο σημείο τομής και διάσπαση του τραύματος** **Η καρβοξαντινίβη σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Όταν η καρβοξαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλοουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιλοουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλοουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοξαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC ($n=320$), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$ επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαιθσίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοξαντινίβης σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοξαντινίβη σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη** **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Συχνές: πνευμονία. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Συχνές: ηωσινοφιλία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: υπερευαίσθηση (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης) Οι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησης. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια Οι συχνές: υποφωσφαταιμία, θυρεοειδίτιδα. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη Συχνές: αφυδάτωση. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσανεξία, ζάλη, κεφαλαλγία Συχνές: περιφερική νευροπάθεια Οι συχνές: ανόσωση εκφυλιστική βλάβη, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσκελετικό σύνδρομο. **Διαταραχές του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου** Πολύ συχνές: έμετος. **Οφθαλμικές διαταραχές** Συχνές: ξηροφθαλμία, θμηρική όραση. Οι συχνές: ραγοειδίτιδα. **Καρδιακές διαταραχές** Συχνές: κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. Οι συχνές: μυοκαρδίτιδα. **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση Συχνές: θρόμβωση*. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσταξη, υπεζωκοτική συλλογή. **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος στο στομάχι/γαστροστομία, αιμορροϊδές. Οι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρησις λεπτού εντέρου*, γλωσσοδυνία. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατίτιδα. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθσίας, εξάνθημα*, κνησμός Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών. Οι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία, μυικοί στασιμότητα, αρθρίτιδα. Οι συχνές: μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, συρίγγιο. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία. Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. Οι συχνές: νεφροπάθεια. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Πολύ συχνές: κόπωση, πυρεξία, οίδημα Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος. **Παρακλινικές εξετάσεις*** Πολύ συχνές: αυξημένα ALT, αυξημένα AST, υποφωσφαταιμία, υποαλβουμιναιμία, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάζη, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, υπερνατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος. Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοξαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται η συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιλοουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. *Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της κοίτης φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. *Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. **α** Εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολυτικό εξάνθημα, το ερυθηματώδες εξάνθημα, το θυλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδοβλαβώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. **ο** Μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. **ο** Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη της εργαστηριακής μετρήσης σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση

το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαίμια. Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία, 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). Γαστροεντερική (ΓΕ) διατήρηση (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν συνδυασμό καρβοζαντινίβης. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατήρησης εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατήρησης ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η διατήρηση του γαστροεντερικού σωλήνα Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,8%) από τους ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη και εμφανίστηκε μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατήρησης του γαστροεντερικού 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 (θανατοφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατήρησης. Ηπατική γκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπάθεια (ηπατική γκεφαλοπάθεια, υπερμυκρωματική γκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (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 γκεφαλοπάθειας 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 καρβοζαντινίβη (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 καρβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (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 καρβοζαντινίβη (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. Καθυστέρηση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό καρβοζαντινίβης και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. 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 καρβοζαντινίβη. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατοφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοζαντινίβης. 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 καρβοζαντινίβη. 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 καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη (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 ≥ 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 καρβοζαντινίβη. Σύνδρομο οπίσθιας αναπνευστικής γκεφαλοπάθειας (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 καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στο RCC Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένων ALT (10,1%) και αυξημένων AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 αύξηση της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με Βαθμού ≥ 2 αύξηση της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καρβοζαντινίβη (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 καρβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενα 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 καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρόσθετα η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** CABOMETYX 20mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/002 CABOMETYX 40mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/004 CABOMETYX 60mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/006 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπεριλαμβάνοντας 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 ΑΙΛΙΝΟΣ, ΑΘΗΝΑ

ΤΗΛ: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: ipsenepe@ipsen.com, <http://www.ipsen.gr>

Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930

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

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Ενέσιμο διάλυμα. Διαυγές προς ιριδίων διάλυμα, άχρωμο προς ελαφρώς καστανό, με pH 5.2-5.8, ωσμωτικότητα 270-370 και 275-375 mOsmol/kg για τα διαλύματα 1200 mg/600 mg και 600 mg/600 mg, αντίστοιχα. **2. Ποιότητα και ποσοτική σύνθεση:** **Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 10 mL διαλύματος περιέχει 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης.

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 mg περτουζουμάμπης και 60 mg τραστουζουμάμπης. **Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 15 mL διαλύματος περιέχει 1200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg περτουζουμάμπης και 40 mg τραστουζουμάμπης. Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη είναι εξανθρωπισμένα μονοκλωνικά αντισώματα αντισώσεων (IgG1, τα οποία παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωθήσεις κινεζικού κρικιού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένων δεσογλυκογονικών οξέος (DNA). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στις δραστηρικές ουσίες ή σε κάποιο από τα εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιχνηλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας):** Έχουν αναφερθεί μείωσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που περιεχόμενα τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της περτουζουμάμπης και της τραστουζουμάμπης. Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια]) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την τραστουζουμάμπη συν χημειοθεραπεία. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η πλειονότητα των περιπτώσεων συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν ήταν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF βάσει μελετών με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή άλλων ιατρικών καταστάσεων, ιστορικό κοιλιακών δυσρυθμιών ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιακών δυσρυθμιών εξαιρέθηκαν από την (νέο) επικουρική θεραπεία για τον ΠΚΜ στη βασική δοκιμή FEDERICA με Phesgo. Το Phesgo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή LVEF < 55% (ΠΚΜ) ή < 50% (ΜΚΜ) πριν από τη θεραπεία· προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ)· καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg / m² δοσορρυθμικής ή άλλης αντίστοιχης. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μείωση στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστουζουμάμπη. Εκτιμάται το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Phesgo και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μια φορά κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία και στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλιστεί ότι το LVEF βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί, ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίμηση, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερα η διακοπή του Phesgo, εκτός εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων. Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς ατομικά πριν από τη χρήση του Phesgo με μία ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων στο στοχείο στον HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση του Phesgo και ανθρακυκλινών από ότι κατά τη διαδοχική τους χρήση. Η διαδοχική χρήση του Phesgo (σε συνδυασμό με ταζάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της δοσορρυθμικής δύο σχημάτων με βάση την ανθρακυκλίνη στη μελέτη FEDERICA, ενώ η διαδοχική χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και μια ταζάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρρυθμικής ή της δοσορρυθμικής πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στη μελέτη APHINITY και BENERICE. Τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και μια ανθρακυκλίνη είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPAENA, η ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρρυθμική, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρρυθμική, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενες χημειοθεραπείες έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρρυθμικής (έως 300 mg/m²). Σε αυτή τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της περτουζουμάμπης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC). **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση/αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRS):** Το Phesgo έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση ορίστηκαν

ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση με συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγία, πόνανός λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, που εμφανίσθηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης εφδοδού και κατά τη διάρκεια και για 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης συντήρησης του Phesgo. Εάν σημειωθεί σημαντική αντίδραση που σχετίζεται με την ένεση, η ένεση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί και να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδοχή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο δραστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην αναπρόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2). Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις οι οποίες προκύπτουν από αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση με το Phesgo, θα πρέπει να δίδεται προσοχή, καθώς θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν συσχετιστεί με την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας / Αναφυλαξία:** Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και συμπτάντων με θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί με την περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων συνέβη εντός των πρώτων 6-8 κύκλων θεραπείας, όταν η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Phesgo πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) 4ου Βαθμού κατά NCICCTCAE, βρογχοσπασμού ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2). Το Phesgo αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην περτουζουμάμπη, στην τραστουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε από τα εκδόχα του (βλ. παράγραφο 4.3). **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo σε συνδυασμό με ταζάνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός ουδετερόφιλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βλεννογονιτίδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονιτίδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης. **Διάρροια:** Το Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταζάνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (<65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόωγη παρέμβαση με λοπεραμίδη, υγρά και αποκατάσταση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με Phesgo εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τείνει υπό έλεγχο, η αγωγή με Phesgo μπορεί να αποκαταστεί. **Πνευμονικά συμβάντα:** Έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάντα με τη χρήση της τραστουζουμάμπης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Αυτά τα συμβάντα υπήρξαν περισσότερα θανατηφόρα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάρροιας πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των διηθησών του πνεύμονα, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, της πνευμονίας, της πνευμονίτιδας, της υπεζωκοτικής συλλογής, της αναπνευστικής δυσχέρειας, του οξέος πνευμονικού οιδήματος και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονική νόσο περιλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτήν όπως οι ταζάνες, η γεμισπαβίνη, η βινorelbίνη και η ακτινοθεραπεία. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να προκύψουν ως μέρος μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση ή με καθυστέρημένη έναρξη. Οι ασθενείς που βιώνουν δύσπνοια σε ηρεμία λόγω επιπλοκών προχωρημένης κακοήθειας και συννοσηρότητας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβάντων. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν Phesgo. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ταζάνες. Έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ADRs (≥30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η αλκαλμία, η διάρροια, η ναυτία, η αναιμία, η εξασθένιση και η αρθραλγία. Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) (≥ 1%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρεξία, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία. Το προφίλ ασφαλείας του Phesgo ήταν συνολικά συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, με μία πρόσθετη ADR της αντίδρασης στο σημείο της ένεσης (14,9% έναντι 0,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα: Η ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη έχει αξιολογηθεί σε 3834 ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού στις βασικές δοκιμές CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPAENA, APHINITY και FEDERICA. Ήταν γενικά συνεπής μεταξύ των μελετών, αν και η συχνότητα εμφάνισης και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) ποίκιλλαν ανάλογα με το εάν η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με την τραστοζουμάμπη χορηγήθηκαν με ή χωρίς συγχρησιμοποιούμενους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία στις παρακάτω βασικές κλινικές δοκιμές (n = 3834) και μετά την κυκλοφορία τους. • CLEOPATRA, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλ σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n = 453) • NEOSPHERE (n = 309) και TRYPAENA (n = 218), στις οποίες η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού • APHINITY, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακυκλίνη, η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n = 2364) • FEDERICA, στην οποία το Phesgo (n=243) ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη (n=247), δόθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Επειδή η περτουζουμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα (system organ class, SOC), του MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: • 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) Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ADRs παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Σύνοψη των ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη σε βασικές κλινικές δοκιμές^Α, και μετά την κυκλοφορία †

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασπειώσεις	ΡΙνοφαρυγγίτιδα	Παρονυχία Λοίμξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ερυθρίτη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία Λευκοπενία, Αιμιαί			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έγχυση ^{Β, *}	Υπερευαισθησία*, Υπερευαισθησία στο φάρμακο*, *	Αναφυλακτική αντίδραση ^{Β, *}	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών ^Β
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου†
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Ζάλη, Παραίσθηση			
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αρτηρικής κοιλίας ^Β	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^Β	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας, Επρίσταξη, Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια, Υπεζώκοπι συλλογή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Εξάνθημα, Διαταραχές των νυχιών Κνησμός, Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία, Άλγος στα άκρα			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή βλεννογόνου, Περιφερικό οίδημα, Πυρεξία, Κόπωση, Εξάνθημα, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης ^Β	Ρίγη, Άλγος Οίδημα		

^Α Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014^Α ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 24) και από την περίοδο εισαγωγικής θεραπείας στη NEOSPHERE (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) και στην TRYPAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 3 – 6 σε όλα τα σκέλη θεραπείας^Α από την περίοδο θεραπείας στην APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 18) και από την περίοδο θεραπείας της FEDERICA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Phesgo ήταν 7). * Περιλαμβάνονται ADRs για τις οποίες έχει αναφερθεί θανατηφόρος έκβαση. ^Β Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 5 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPAENA, APHINITY, FEDERICA). Η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας αρτηρικής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλας τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες. ^Β Η υπερευαισθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια ομάδα όρων. ^Β Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφοροποιημένων όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζονται ως οποιαδήποτε συστηματικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση. ^Β Παρατηρήθηκε μόνο με το Phesgo (σχετιζόμενη με την υποδόρια χορήγηση) † ADRs που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. - **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Δυσλειτουργία αρτηρικής κοιλίας: Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον κατά 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν 1,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo δεν είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων ή ένας ασθενής αποσυρθηκε από τη θεραπεία με Phesgo λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% (επιβεβαιωμένη δεύτερη μέτρηση του LVEF) αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν αποσυρθεί από τη θεραπεία με Phesgo (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας της αρτηρικής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (8,8% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους περτουζουμάμπης ως εισαγωγική θεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλ (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλ (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPAENA, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμινική, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλ, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και δοσεταξέλ. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλ μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίος

ος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περτουζουμπίτης συν τραστοζουμπίτης και δοσεταξέλης) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμπίτη συν τραστοζουμπίτη και FEC ακολουθούμενη από περτουζουμπίτη συν τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD. Στη περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BRENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορubicίνη και κυκλοφωσφamide (AC) ακολουθούμενη από περτουζουμπίτη συν τραστοζουμπίτη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη. Η συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περτουζουμπίτη συν τραστοζουμπίτη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμπίτη συν τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (η οποία ορίζεται ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανθρακική. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορίας II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο είχαν ανάκαμψη κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή FEDERICA, μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση/έγχυση ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo ή της ενδοφλέβιας περτουζουμπίτης σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Phesgo και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη. Οι περισσότερες από τις συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση που παρατηρήθηκαν με το Phesgo ή την ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη ήταν ρίγη, πυρεξία ή έμετος. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε τοπική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo και αναφέρθηκαν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και ήταν όλα συμβάντα 1ου ή 2ου βαθμού. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν με το Phesgo ήταν είτε άλγος στο σημείο της ένεσης ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης. **Ενδοφλέβια περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και χημειοθεραπεία:** Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση αντίδραση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπερευαίσθησια, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απειλευθέρωσης κυττονικών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση της περτουζουμπίτης χορηγήθηκε την ημέρα πριν από την χορήγηση της τραστοζουμπίτης και της δοσεταξέλης για να επιταχίσει η εξέταση των σχετιζόμενων με την περτουζουμπίτη αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο η περτουζουμπίτη, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ($\geq 1,0\%$) στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπερευαίσθησια και έμετος. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ($\geq 1,0\%$) στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη ήταν κόπωση, υπερευαίσθησια στο φάρμακο, δυσόγηση, υπερευαίσθησια, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, η περτουζουμπίτη χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσίασε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περτουζουμπίτης (σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν συνεπής με αυτά που παρατηρήθηκαν στην μελέτη CLEOPATRA, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας που σχετίζονταν με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,6% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη, εκ των οποίων κανένα δεν ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phesgo στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ενδοφλέβια περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0% ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν από τον ερευνητή ως αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4). Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαίσθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης. Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας ήταν συνεπής με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περτουζουμπίτης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαίσθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμπίτη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, αφορούσε συμβάντα 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE. **Εμπύρετη ουδετεροπενία: Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 5,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη. Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περτουζουμπίτης και τραστοζουμπίτης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη (13,0%), ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν υποδόρια θεραπεία με Phesgo (13,7%). **Ενδοφλέβια περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμπίτη, τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμπίτη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμπίτη, τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν είτε κύκλους περτουζουμπίτης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμπίτης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφοτέρες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμπίτη, τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμπίτη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμπίτη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμπίτη και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). **Διάρροια:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη. Αναφέρθηκε διάρροια ≥ 3 ου βαθμού στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phesgo έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περτουζουμπίτης και τραστοζουμπίτης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς την βαρύτητά τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας με ταξάνη (57,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phesgo έναντι 53,6% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμπίτη και τραστοζουμπίτη) (βλ. παράγραφο 4.4). **Ενδοφλέβια περτουζουμπίτη σε συνδυασμό με τραστοζουμπίτη και χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμπίτη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και ση-

μειώνοντας μόλις στους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διαρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προληπτική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες. Στη δοκιμή NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Σε αμφότερες τις μελέτες τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια $\geq$ 3ου βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερόμενα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς τη βαρύτητα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. **Εξάνθημα: Phegso σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή FEDERICA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 18,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegso και στο 21,8% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Η πλειοψηφία των συμβάντων εξανθήματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού. **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνιο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμού σε βαρύτητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή. Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Στην δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις:** Phegso σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (14,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegso και 13,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη).

Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνιο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4ου βαθμού, αντίστοιχα). Στη δοκιμή NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4ου βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Ανοσογονικότητα:** Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανοσολογικής απόκρισης στην περτουζουμάμπη και στην τραστοζουμάμπη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phegso. Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστοζουμάμπης ήταν 6,1% (15/245) και 0,4% (1/245), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Μεταξύ των ασθενών που βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης, εντοπίστηκαν εξουδετερωτικά

αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης σε δύο ασθενείς. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστοζουμάμπης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 10,3% (26/252) και 1,2% (3/252), αντίστοιχα, σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε τρεις ασθενείς. Η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης, και κατά της βορσολουρονιδάσης άλφα ήταν 8,3% (20/241), 1,7% (4/241) και 3,8% (9/238), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phegso. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς, και εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης, και κατά της βορσολουρονιδάσης άλφα που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 12,1% (30/248), 3,2% (8/248), και 9% (22/245), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phegso. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε τρεις ασθενείς, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή και εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της βορσολουρονιδάσης άλφα ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης ή κατά της βορσολουρονιδάσης άλφα μετά τη θεραπεία με Phegso είναι άγνωστη. **Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη στο Phegso (ή αντίστροφα):** Η μελέτη M040628 διέρευσε την ασφάλεια της αλλαγής ανάμεσα στην ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη και στο υποδόριο Phegso (Σκέλος Α) και αντίστροφα (Σκέλος Β) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση των ασθενών για το Phegso (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδιασμού της μελέτης). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Α, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Β, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμού 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phegso. Τα ποσοστά προ της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<6%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια του Phegso σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών και < 65 ετών. Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της περτουζουμάμπης με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, αναιμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υποαργησιαιμία και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι $\geq$ 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών ($n=418$) σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών ($n=2926$). Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phegso ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών και < 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs
Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 13 Ιανουαρίου 2022
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

