

Cancer2022

27 — 28 Μαΐου 2022

Electra Palace Θεσσαλονίκη



ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Ε.Ε.Ν.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ
ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΑΔΑΣ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



Τηλ.: 210 6897552-3

Φαξ: 210 6897555

E-mail: info@gk.gr

Site: www.gk.gr

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ
14 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(CME-CPD)

Cancer 2022

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι

Κοραντζής Ι.
Λαζαρίδης Γ.

Μέλη

Βαλούκας Δ.
Διαμαντόπουλος Ν.
Διονυσόπουλος Δ.
Ευθυμιάδης Κ.
Ζαΐρη Ε.
Πολυχρονίδου Γ.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι

Κοραντζής Ι.
Λαζαρίδης Γ.

Μέλη

Mauri D.
Αγοραστός Α.
Άρσος Γ.
Αυγερινός Α.
Διαμαντόπουλος Ν.
Δραγούμης Δ.
Διονυσόπουλος Δ.
Ευθυμιάδης Κ.
Ζαΐρη Ε.
Καμπλέτσας Ε.
Κοκκώνης Δ.
Κοραντζής Ι.
Μούντζιος Ι.
Μπόνιου Κ.
Μπούτης Α.
Ντουφεξής Δ.
Οικονομόπουλος Γ.
Παπακοτούλας Π.
Πολυχρονίδου Γ.
Σόγκα Ε.
Τόλης Χ.

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Αγαπητοί συνάδελφοι και συνεργάτες,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο συνέδριο με τίτλο «**Cancer 2022**», που θα πραγματοποιηθεί στις **27 - 28 Μαΐου 2022**, στο ξενοδοχείο **Electra Palace** στη **Θεσσαλονίκη**.

Για τρίτη συνεχόμενη χρονιά, το συνέδριο διοργανώνεται και φέτος από την Ελληνική Εταιρεία Νεοπλασιών. Έχοντας πλέον καθιερωθεί με τη μορφή μίας επικοινωνιακής ετήσιας συνάντησης, δίνεται έμφαση στις κατευθυντήριες οδηγίες, ειδικότερα στις εξελίξεις, στα οφέλη, στη χρησιμότητα αλλά και στους περιορισμούς που αυτές παρουσιάζουν.

Στόχος κάθε επιμέρους θεματικής ενότητας είναι να παρέχει συνοπτικά μεν, σφαιρικά δε και σε μορφή αλγορίθμου, τα νεότερα δεδομένα γύρω από τη θεραπευτική διαφόρων τύπων του καρκίνου.

Μεταλαμπαδεύοντας τη γνώση και την εμπειρία, σκοπός μας είναι να ευνοηθεί το «brainstorming» μεταξύ ομιλητών και κοινού, προκειμένου να γεφυρωθεί ένας διάλογος, ο οποίος με τη σειρά του θα συμβάλλει στην καλύτερη αντιμετώπιση των δυσκολιών που καλούνται να ξεπεράσουν οι επιστήμονες υγείας στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Η παρουσία σας και η συμμετοχή σας θα μας τιμήσει ιδιαίτερα και θα συντείνει καθοριστικά στην επιτυχία της εκδήλωσης.

Με εκτίμηση,

Οι Πρόεδροι

Γεώργιος Λαζαρίδης

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
Κλινική Παθολογίας – Ογκολογίας Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Ιησοκράτης Κοραντζής

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Cancer 2022

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 27 ΜΑΪΟΥ

14:00 – 14:30 Εγγραφές

14:30 – 14:40 Χαιρετισμός Προέδρων

14:40 – 16:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Καρκίνος δέρματος
Προεδρείο:
Σ. Μπάκα, Χ. Τόλης, Μ. Νικολάου

**Επαναπροσδιορίζοντας
το θεραπευτικό αλγόριθμο
στην επικουρική θεραπεία
του μελανώματος**
Εισηγητής: Γ. Λαζαρίδης

Sponsored by  **MSD**
INVENTING FOR LIFE

**Εξελίξεις στη συστηματική
θεραπεία του μελανώματος**
Εισηγήτρια: Ε. Σόγκα

**Νέοι ορίζοντες στη θεραπευτική
του πλακώδους και
βασικοκυτταρικού καρκινώματος
του δέρματος**
Εισηγητής: Γ. Ράλλης

Sponsored by  **sanofi**

Συζήτηση – Προβληματισμοί

16:10 – 19:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Καρκίνος πνεύμονα
Προεδρείο:
Ν. Μπαρμετάκης, Ι. Μούντζιος

**Ο ρόλος του παθολογοανατόμου
στην εξατομικευμένη θεραπεία
στον καρκίνο του πνεύμονα**
Εισηγήτρια: Π. Ξηρού

**Ο ρόλος του EBUS στη διάγνωση
και σταδιοποίηση της νόσου**
Εισηγητής: Σ. Καραγιάννης

**Εξελίξεις στην ελάχιστη
επεμβατική χειρουργική στον
καρκίνο του πνεύμονα**
Εισηγητής: Μ. Κληματοίδας

**State of the art αντιμετώπιση
στο στάδιο III**
Εισηγήτρια: Κ. Λόγα

**Αλλάζοντας το τοπίο
στην επικουρική θεραπεία
στον NSCLC**
Εισηγητής: Γ. Οικονομόπουλος

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

**ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

**Νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες
μέσω του διπλού
ανοσοαποκλεισμού στην 1η
γραμμή του μεταστατικού ΜΜΚΠ**
Εισηγητής: Κ. Τσαπακίδης

Sponsored by  Bristol Myers Squibb

**Νεότερα δεδομένα στην
αντιμετώπιση του ALK+ NSCLC**
Εισηγήτρια: Γ. Πολυχρονίδου

Sponsored by 

**SCLC Μοριακοί υπότυποι και
προγνωστική σημασία.
Θεραπευτικές επιλογές**
Εισηγητής: Κ. Ευθυμιάδης

Συζήτηση – Προβληματισμοί

19:10 – 19:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

19:30 – 21:20

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

Καρκίνος μαστού

Προεδρείο:

Ι. Κοραντζής, Κ. Μπόνιου, Δ. Δραγούμης

**Νεότερα δεδομένα στην ΠΑΘΑΝ
και μοριακή ταξινόμηση
(Her2 low: Αποτελεί ξεχωριστό
υπότυπο;)**

Εισηγητής: Μ. Μπόμπος

**Διαχείριση μασχάλης μετά από
εισαγωγική χ/θ**

Εισηγητής: Δ. Κοκκώνης

**Νέοι ορίζοντες στην
αντιμετώπιση της Her2+ νόσου:
Είμαστε κοντά στην ίαση;**

Εισηγητής: Γ. Κεοίσης

**Θεραπευτική αντιμετώπιση
Tripple negative νόσου.
Μύθος ή πραγματικότητα;**

Εισηγήτρια: Ε. Ζαΐρη

**Εξελίξεις στη θεραπεία
της ορμονοευαίσθητης νόσου
(CDK4 στην επικουρική θεραπεία,
oral serds, θεραπεία μετά από
CDK4)**

Εισηγητής: Α. Μπούτης

Συζήτηση – Προβληματισμοί

Cancer 2022

ΣΑΒΒΑΤΟ 28 ΜΑΪΟΥ

09:30 – 11:40

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

Γυναικολογικός καρκίνος

Προεδρείο:

Π. Παπακοτούλας, Γ. Πολυχρονίδου

**Η γενετική συμβουλή
στον κληρονομούμενο
γυναικολογικό καρκίνο**

Εισηγήτρια: Γ. Σαμολαδά

**Βέλτιστος θεραπευτικός
αλγόριθμος στην 1η γραμμή
καρκίνου ωοθηκών**

Εισηγήτρια: Σ. Λέββα

**Καρκίνος ενδομητρίου:
Ξετυλίγοντας το μίτο
της αριάδνης ανάλογα
με τον ιστολογικό τύπο**

Εισηγήτρια: Σ. Ζλατίντση

**Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας
στο γυναικολογικό καρκίνο**

Εισηγήτρια: Ει. Μπιζιώτα

**Αντιμετώπιση
του γυναικολογικού καρκίνου
από την πλευρά
του ακτινοθεραπευτή ογκολόγου**

Εισηγήτρια: Δ. Μισανλίδου

**Η θέση των PARP αναστολέων
στην αντιμετώπιση του καρκίνου
των ωοθηκών**

Εισηγητής: Π. Δημόπουλος

Συζήτηση – Προβληματισμοί

11:40 – 11:50

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

11:50 – 14:20

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

Καρκίνος πεπτικού

Προεδρείο:

Α. Αυγερινός, Δ. Βαλούκας

**Neoadjuvant χημειοθεραπεία
ή χημειοακτινοθεραπεία σε
τύπου 1/2 γαστροοισοφαγικό
καρκίνο και η χρήση
της ανοσοθεραπείας και
στοχευτικής θεραπείας**

Εισηγητής: Κ. Μποτσόλης

**HER2 amplified
γαστροοισοφαγικός καρκίνος.
Προκλήσεις και νέοι ορίζοντες**

Εισηγητής: Α. Μπόκας

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

**ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

**Adjuvant θεραπεία κολορθηκού
καρκίνου:**

Πού βρισκόμαστε το 2022

Εισηγήτρια: Χ. Κουκουτζέλη

**Θεραπευτικός αλγόριθμος
στην πρώτης γραμμής θεραπεία
του μεταστατικού CRC**

Εισηγητής: Α. Αγοραστός

**Θεραπευτικός αλγόριθμος μετά
την πρώτης γραμμής θεραπεία
του μεταστατικού CRC**

Εισηγητής: Ε. Καραμπρούσης

**Μοριακοί υπότυποι CRC και
κλινική σημασία**

Εισηγήτρια: Κ. Ψιάνου

**Το μέλλον στην αντιμετώπιση
του καρκίνου ήπατος και
χοληφόρων**

Εισηγητής: Ι. Κοραντζής

Sponsored by 

Συζήτηση – Προβληματισμοί

14:20 – 15:10 ΔΙΑΛΕΞΗ

15:10 – 15:40 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:
**Βιοομοειδή στην Ογκολογία:
Εμπειρία και Προκλήσεις**

Προεδρείο:

Ι. Ξανθάκης

Εισηγήτρια: Α. Φωταρέλλη

Sponsored by 

15:40 – 17:40

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

Καρκίνοι ουροποιητικού (I)

Προεδρείο:

D. Mauri, Δ. Διονυσόπουλος,

N. Διαμαντόπουλος

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

Εισηγητής: Ε. Καμπλέτσας

Sponsored by 

**Καρκίνος νεφρού:
Ο ρόλος των TKIs στη θεραπεία
του μεταστατικού καρκίνου
του νεφρού σήμερα**

Εισηγήτρια: Ε. Μαραγκούλη

Sponsored by 

**Καρκίνος ουροδόχου κύστης:
Η αξία της ανοσοθεραπείας
στην επικουρική θεραπεία
στο μυοδινηθτικό καρκίνωμα
της ουροδόχου κύστης**

Εισηγητής: Φ. Κοϊνής

Sponsored by  Bristol Myers Squibb

**Καρκίνος ουροδόχου κύστης:
1ης γραμμής θεραπεία
μεταστατικής νόσου**

Εισηγητής: Δ. Ντουφεξής

Cancer 2022

**Καρκίνος ουροδόχου κύστης:
Η σημασία της θεραπείας
συντήρησης στον
πλατινοευαίσθητο ουροθηλιακό
καρκίνο μετά τη θεραπεία
1ης γραμμής**

Εισηγητής: Β. Παπαδόπουλος

Sponsored by 

17:20 – 17:40 ΔΙΑΔΕΙΜΜΑ

17:40 – 19:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Καρκίνοι ουροποιητικού (II)
Καρκίνος προστάτη**

Προεδρείο:

D. Mauri, Γ. Λαζαρίδης,

N. Διαμαντόπουλος

**PSMA based diagnostics:
The future of imaging**

Εισηγητής: Γ. Άρσος

State of the art: M0 CRPC

Εισηγήτρια: Ε.Ι. Περδικούρη

State of the art: mHSPC

Εισηγήτρια: Τ. Κουκάκη

**State of the art:
mCRPC (+bone targeting agents)**

Εισηγητής: Α. Τζοβάρας

Συζήτηση – Προβληματισμοί

Λήξη – Συμπεράσματα

19:20

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

**ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

ΤΙΤΛΟΙ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Mauri Davide

Επικ. Καθηγητής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αγοραστός Αντώνιος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Άρσος Γεώργιος

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Α.Π.Θ.,
Δ/ντής Γ΄ Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Ιατρικού Τμήματος
Α.Π.Θ., Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Αυγερινός Αντώνιος

MD, FEBG, Δ/ντής Γαστρεντερολογίας,
Γαστρεντερολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Βαλούκας Δημήτριος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄, Πανεπιστημιακή Κλινική
Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Δημόπουλος Προκόπιος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Διαμαντόπουλος Νικόλαος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄,
Β΄ Παθολογική - Ογκολογική Κλινική,
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Διονυσόπουλος Δημήτριος

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄,
Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Δραγούμης Δημήτριος

MD, FEBS (Breast), Ογκοπλαστικός Χειρουργός Μαστού,
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Ευθυμιάδης Κωνσταντίνος

MD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Παθολογική – Ογκολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Ζαΐρη Ελένη

MD, Bsc (MLS), Παθολόγος – Ογκολόγος,
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Ζλατίντση Σουλτάνα

Dr. med., Παθολόγος – Ογκολόγος,
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Καμπλέτσας Ελευθέριος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Καραγιάννης Σπύρος

Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος

Καραμπηρούσης Ευάγγελος

MD, PhD, MSc, BSc, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.
.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Κεσίσης Γεώργιος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Κληματσίδας Μιχαήλ

MSc, PhD, FRCS(Gla), Χειρουργός Θώρακος, Επιστ. Υπεύθυνος,
Τμήμα Ελάχιστα Επεμβατικής Θωρακοσκοπικής και Ρομποτικής
Θωρακοχειρουργικής, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»

Κοΐνης Φίλιππος

Επικ. Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Cancer 2022

Κοκκώνης Δημήτριος

Ογκοπλαστικός Χειρουργός Μαστού, Επιστ. Συνεργάτης,
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»

Κοραντζής Ιπποκράτης

Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

Κουκάκη Τριανταφυλλία

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επικουρική Ιατρός,
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Κουκουτζέλη Χρυσάνθη

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επικ. Ιατρός,
Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Λαζαρίδης Γεώργιος

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α',
Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Λέββα Σοφία

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ» &
«ΒΙΟΚΛΙΝΙΚΗ» Θεσσαλονίκης

Λόγα Κωνσταντία

Παθολόγος – Ογκολόγος, Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Μαραγκούλη Ελένη

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α', Γ. Ν. Τρικάλων

Μισαηλίδου Δέσποινα

MD, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια – Ογκολόγος,
Διπλωματούχος American Board of Radiology,
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ», Θεσσαλονίκη

Μούντζιος Ιωάννης

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής,
Δ' Ογκολογική Κλινική & Μονάδα Κλινικών Μελετών,
«ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ» Hospital Center

Μπάκα Σοφία

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ», Θεσσαλονίκη

Μπαρμπετάκης Νικόλαος

MD, PhD, Post-Doc Dipl., Χειρουργός Θώρακος, Δ/ντής,
Θωρακοχειρουργική – Ογκολογική Κλινική,
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ», Δ/ντής Ιατρικής Υπηρεσίας

Μπιζιώτα Ειρήνη

MD, PHD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επικ. Ιατρός,
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Μπόκας Αλέξανδρος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική,
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Μπόμπος Ματθαίος

Επικ. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής,
Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος

Μπόνιου Κωνσταντίνα

Ακτινοθεραπεύτρια – Ογκολόγος, Επιμ. Α',
Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Μποτσόλης Κωνσταντίνος

Παθολόγος – Ογκολόγος,
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ», Θεσσαλονίκη

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

**ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

Μπούτνης Αναστάσιος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής Ε.Σ.Υ,
Α΄ Παθολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Νικολάου Μιχαήλ

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄,
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

Ντουφεξής Δημήτριος

Παθολόγος – Ογκολόγος,
«MEDITERRANEAN HOSPITAL OF CYPRUS»

Ξανθάκης Ιωάννης

Ιδιώτης Ιατρός, Παθολόγος-Ογκολόγος, Θεσσαλονίκη

Ξηρού Περσεφόνη

Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Οικονομόπουλος Γεώργιος

MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ., Β΄ Ογκολογική Κλινική,
Θεραπευτήριο «METROPOLITAN»

Παπαδόπουλος Βασίλειος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄, Ογκολογική Κλινική,
Π.Γ.Ν. Λάρισας

Παπακοτούλας Παύλος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής,
Α΄ Τμήμα Παθολογικής Ογκολογίας,
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Περδικούρη Ελένη Ισιδώρα

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Γ.Ν. Βόλου «ΑΧΙΛΛΟΠΟΥΛΕΙΟ»

Πολυχρονίδου Γενοβέφα

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
Επιμ. Β΄, Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας,
Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Ράλλης Γρηγόριος

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμελητής Α΄,
Β΄ Χημειοθεραπευτική Κλινική, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Σαμολαδά Γλυκερία

ΕυR Σύμβουλος Γενετικής (EGC-051),
Βιολόγος MSc. Mol. Cytogenetics, PGCert in Health

Σόγκα Ελένη

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Πανεπ. Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας,
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Τζοβάρas Αλέξανδρος

PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,
Γ. Α.Ο.Ν.Α «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

Τόλης Χρήστος

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιστ. Υπεύθυνος,
Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας,
«ONCODERM», Ιωάννινα

Τσαπακίδης Κωνσταντίνος

Ογκολόγος – Παθολόγος, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Φωταρέλλη Αγγελική

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,
Γ΄ Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Ψιάνου Κωνσταντία

Παθολόγος – Ογκολόγος,
Γ. Ν. Πτολεμαΐδας «ΜΠΟΔΟΣΑΚΕΙΟ»

Cancer 2022

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Ξενοδοχείο Electra Palace

Αριστοτέλους 9, Θεσσαλονίκη 546 24

Τηλέφωνο: 231 029 4000

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

27 – 28 ΜΑΪΟΥ 2022

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΜΕΣΩ Η/Υ

Η αίθουσα διεξαγωγής του forum θα είναι εξοπλισμένη με video projector για παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό θα πρέπει να παραδίδεται μία τουλάχιστον ώρα πριν τη συνεδρίαση στη γραμματεία παραλαβής εργασιών.

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δίνεται πιστοποιητικό σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των εργασιών του προγράμματος. Βάσει της ισχύουσας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους συμμετέχοντες θα υπολογισθεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

GK | CONFERENCE MANAGEMENT
PR & COMMUNICATION

Τηλ.: 210 6897552-3

Φαξ: 210 6897555

E-mail: info@gk.gr

Site: www.gk.gr

27-28 ΜΑΪΟΥ 2022

**ELECTRA PALACE
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

X O P H T O I

AMGEN®



Angelini
Pharma



astellas

AstraZeneca



Boehringer
Ingelheim



Bristol Myers Squibb™



DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



FARAN
ONCOLOGY



Galenica a.e.



Genekor
Committed to Biotechnological Innovation

GENESIS
pharma



IPSEN
Innovation for patient care

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*



MERCK



MSD
INVENTING FOR LIFE



NOVARTIS

NUTRICIA
Fortimel®

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

Pfizer
Oncology



Pierre Fabre
FARMAKA S.A.



sanofi

SANDOZ A Novartis
Division

WinMedica
Serving Health for Life



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανταρρέσιμα

ΟΛΕΣ τις ασυμπτωματικές ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε τις Π.Χ.Π., που διατίθεται ΕΔΩ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Λ.Τ. MEKINIST F.C.TAB 0.5MG: 1.004,63€ • MEKINIST F.C.TAB 2MG: 3.858,90 €, Ενδεικτική Ν.Τ. MEKINIST F.C.TAB 0.5MG: 803,91 € • MEKINIST F.C.TAB 2MG: 3.209,01 €. (Ημερομηνία δελτίου τιμών: 20/12/2021 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει). Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχί(ζε)ται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ:** Ενδεικτική Λ.Τ. TAFINLAR CAPS 50MG: 951,86 € • TAFINLAR CAPS 75MG: 1.286,30 €, Ενδεικτική Ν.Τ. TAFINLAR CAPS 50MG: 761,69 € • TAFINLAR CAPS 75MG: 1.022,95 €. (Ημερομηνία δελτίου τιμών: 20/12/2021 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει). Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχί(ζε)ται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

1. TAFINLAR®. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Δεκέμβριος 2021.
2. MEKINIST®. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Δεκέμβριος 2021.

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: +30 210 281 1712

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

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΕΓΡΥΠΗΝΣΗ: +30 210 2828812



IF SHE
RESPONDS
TO CHEMOTHERAPY

YOU
RESPOND
WITH ZEJULA¹



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



ZEJULA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.¹

Succinct Safety Information

Most common adverse reactions of all grades occurring in $\geq 10\%$ are: nausea, anaemia, thrombocytopenia, fatigue, constipation, vomiting, headache, insomnia, platelet count decreased, neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, diarrhoea, dyspnoea. The most common serious adverse reactions $> 1\%$ are thrombocytopenia and anaemia. On need for weekly blood count cells for a month and weekly blood pressure measurements for 2 months.

Abbreviations: **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase.

References: **1.** ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. August 2021. **2.** Olaparib. Summary of Product Characteristics. 2020. **3.** Rucaparib. Summary of Product Characteristics. 2019.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία εμπεριέχεται στις επόμενες σελίδες.
Λ.Τ. 4.934,26 €.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η ένταξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης.

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

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

©2022 Όμιλος εταιριών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

PM-GR-NRP-JRNA-220001, Ισχύς 4/2022 - 4/2023

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



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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Ζεζιλά 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΕΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοδόσια δόση 100 mg νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη. Έκδοχα με γνωστή δράση: Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοδωδική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4). Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης τον χρωστικό παράγοντα ταρταρίνη [E 102] [0,0172 mg]. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Σκληρά καψάκια (καψάκιο). Σκληρά καψάκια περιπτώ 22 mm x 8 mm. Λευκό σώμα φέρει τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρού χρώματος καπάκι φέρει την σήμανση «Niraparib» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

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

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

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

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

*CTCAE = Κρήνη Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατά τη θεραπεία με Ζεζιλά έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα για την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.	
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάγγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυθηκό παράγοντα	• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 10.000/\mu\text{L}$, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνη αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική προέλευσης, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των οσίων ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. • Επανεναρξη του Ζεζιλά σε μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	Πρώτη εκδήλωση: • Διακοπή του Ζεζιλά για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανεναρξη του Ζεζιλά στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση. • Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75.000/\mu\text{L}$, οποιαδήποτε, επανεναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	Δεύτερη εκδήλωση: • Διακοπή του Ζεζιλά για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανεναρξη του Ζεζιλά σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζιλά εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Ουδετερόφιλα $< 1.000/\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dL}$	• Διακοπή του Ζεζιλά για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει στο $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ή της αιμοσφαιρίνης στο $\geq 9 \text{ g/dL}$. • Επανεναρξη του Ζεζιλά σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζιλά εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) ή αξίας μυελογενούς λευχαιμίας (OML)	• Τερματίζεται μόνιμα το Ζεζιλά.

Θεραπεία συντήρησης που υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος: Περίπου 25 % των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25 % των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συνολική εμφάνιση ΑΕΦ Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78 %) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53 %). Μόνο 13 % των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξετάζεται δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg. Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας. Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4: Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με

κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιτροσιμής σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Γόρτος χορήγησης:** Από σήμερα χρήση. Τα καρκίνα δεν πρέπει να μασάζονται ή να θρυμματίζονται. Το Zejula μπορεί να λαμβάνεται είτε με τροφή είτε χωρίς. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιματοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας. Βαθμύ 3+ (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστώνται ελέγξεις πλήρους αιμογράμμου εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριάς μορφής εμμένοντα αιματολογικά τοξικά, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, η οποία δεν υποχωρεί εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματιστεί. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/εξιδανική λευκαμία:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/εξιδανικής λευκαμίας (ΜΔΣ/ΟΜΑ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγγραφικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτυχθεί ΜΔΣ/ΟΜΑ κυμαίνεται από 0,5 μήνες έως >4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΑ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πτερίνης και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλώντας ζημία στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών. Δεν επιβεβαιώθηκε ΜΔΣ ή/και ΟΜΑ ενώ μία ασθενής λάμβανε θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. **Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπέρτασης κρίσης:** Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπέρτασης κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη διάρκεια με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλωση εθισμένων με οδηγίες να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), ενώ αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ημερου κύκλου ενώ η ασθενής συνεχίζει να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματιστεί στην περίπτωση υπέρτασης κρίσης ή εάν υπάρχει σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. **Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστολής/Εγκυκλοαπόληξη (PRES):** Υπάρχουν αναφορές για Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστολής/Εγκυκλοαπόληξη (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενη συμπτωματολογία όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλομενίωση ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φθορές όρασης, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκάρσια, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγούμενες εμφανίσεις PRES δεν είναι γνωστή. **Κύματα/σπασμοί:** Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. **Λακτάδα:** Τα σκρόλα καρκίνου Zejula περιέχουν σημαντικό λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **Ιατρική (IE 102):** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παραφένολ (IE 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Ο συνδυασμός νιτροσιμής με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιτροσιμή σε συνδυασμό με κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιτροσιμή χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιτροσιμή:** Η νιτροσιμή ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Η νιτροσιμή είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστέρας (CE) και των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT) in vivo. Ο οριστικός μεταβολισμός της νιτροσιμής είναι ελάχιστος in vivo. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. πρακονάλη, ρισοφάβη και κλαριθρομυκίνη) ή που οδηγούν τα ένζυμα CYP (π.χ. ριμπαβίρη, καρβαμαζεπίνη και φαινοϋλίνη). **Νιτροσιμή ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκκρήξης (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιτροσιμή είναι υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον σπάνιος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμοδορίνη, βερταπαμίνη) ή την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. σιμεκτινίνη, βέλταπαρβίνη και ελτροπαρόβη). Η νιτροσιμή δεν είναι υπόστρωμα της αντίκας εξγωγής χολικών αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυφαρμακευτική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεΐνης μεταβολής M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιτροσιμή δεν είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα εφόδου φαρμάκων και τοξίνων των (MATE) 1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο. **Νιτροσιμή ως υπόστρωμα μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ή μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. γεμφιπροζίλη, ρισοφάβη), ή OCT1 (π.χ. νιμοζεστίνη). **Νιτροσιμή ως υπόστρωμα των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 (π.χ. προβενιδόλη) ή OAT3 (π.χ. προβενιδόλη, διφλοσινάκη), ή OCT2 (π.χ. σιμενιδόλη, κινιδίνη). **Επίδραση της νιτροσιμής με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** **Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε ο M1 είναι αναστολέας των οποίων ένζυμων CYP μεταβολισμού δραστικών ουσιών, π.χ. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. **Ανάγκη in αν και δεν αναμένεται η οποία αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυσκολία της αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει εξακριβωθεί σε σχετικές συγκεντρώσεις της νιτροσιμής. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιτροσιμή συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, τακρόλιμους, αθροεινίνη, ερτομυσίνη, τιμαζόλη, κουεπτινίνη και αλοπρινόλη). **Αναστολή των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGTs):** Η νιτροσιμή δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισωμερών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM in vitro. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετικά αναστολή των UGT από τη νιτροσιμή είναι ελάχιστη. **Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε ο M1 είναι επαγωγείς του CYP3A4 in vitro. In vitro, η νιτροσιμή επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκαταστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιτροσιμή συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεωραλίνη και ροπιριδόλη). **Αναστολή των μεταφορέων εκκρήξης (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιτροσιμή δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. In vitro, η νιτροσιμή αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC₅₀ = 161 μM και 5,8 μM, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπιδράση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορέων εκκρήξης, αν και πιθανό, δεν μπορεί να αποκαταστεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιτροσιμή συνδυάζεται με υπόστρωμα της BCRP (ρινοκετίνη, ροσουβαστίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και μεδορβόλη). Η νιτροσιμή είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC₅₀ 0,18 μM και ≤ 0,14 μM, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκαταστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχρονισμένων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υπόστρωμα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μετοπρολόλη). Ο κύριος πρωτεΐνης μεταβολής M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. **Αναστολή μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολλαπλού μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). In vitro, η νιτροσιμή αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC₅₀ = 34,4 μM. Συνιστάται προσοχή όταν η νιτροσιμή συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετοπρολόλη. **Αναστολή μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιτροσιμή ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula, **Κύηση:** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιτροσιμής στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιτροσιμή θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένης και τραυματικής αναπαραγωγής για το έμβryo, όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η νιτροσιμή ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός συνεκδικάζεται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γαλουχία:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιότητα. Σε έμπειρες και σκηνικούς παρατηρητές αναεμώμενη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώνουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΟ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε $\geq 10\%$ των 851 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA (συγκεντρωτικό ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκολία στην έκκριση, κεφαλαλγία, αυτίνα, μειωμένος αριθμός αιματοκυττάρων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, βήχας, αρθραλγία, ασφαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξάνθημα). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προδιορισθεί με βάση τα συγκεκριμένα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεκριμένα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών που παραβλέπονται από τις μελέτες PRIMA και NOVA (σταθερή αρχική δόση 300 mg/ημέρα) όπου η έκθεση του ασθενή είναι γνωστή και προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σταθερή αρχική δόση Zejula 300 mg/ημέρα (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών PRIMA και NOVA)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
Λοιμώξεις και παραπυώξεις	Πολύ συχνές: Λοιμώξη του ουροποιητικού. Συχνές: Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές: Λοιμώξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιματοποιητικού και του λεμφοκ συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυτταροπενία, εμψύρεση ουδετεροπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία. Συχνές: Λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυτταροπενία, εμψύρεση ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Υπερευαισθησία*	Όχι συχνές: Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της βρέξης	Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη. Συχνές: Υποκαλιαιμία	Συχνές: Υποκαλιαιμία. Όχι συχνές: Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές: Αϋπνία. Συχνές: Άγχος, κατάθλιψη. Όχι συχνές: Συγχυτική κατάσταση	Όχι συχνές: Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία, ζάλη. Συχνές: Διαγυστία. Σπάνιες: Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης ενκεφαλοπάθειας (PRES)*	Όχι συχνές: Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές: Δυσθυμία παλμών. Συχνές: Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: Υπέρταση. Σπάνιες: Υπερτασική κρίση	Συχνές: Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές: Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα. Συχνές: Επίσταξη. Όχι συχνές: Πνευμονίτιδα	Όχι συχνές: Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία. Συχνές: Ήλκωστομα, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	Συχνές: Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. Όχι συχνές: Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ήλκωστομα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	Όχι συχνές: Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: Οσφυαλγία, αρθραλγία. Συχνές: Μυαλγία	Όχι συχνές: Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Κόπωση, εξασθένιση. Συχνές: Περιφερικό οίδημα	Συχνές: Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές: Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους	Συχνές: Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). Όχι συχνές: Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Αντιβιβήτλια Συμβάντα, έκδοση 4.02. ** Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16. † Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακτική υπερευαισθησία, ανοφθαλμοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση. Οι αντιβιβήτες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Ζεζιλά 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4). Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. **Παρατήρηση επιπλοκών ανεπιθύμητων ενεργειών:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανιχνεύονται και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώνθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίτη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλες για θεραπεία με Ζεζιλά είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) ≥ 1.500 κύτταρα/μL, αιμοπετάλια ≥ 100.000 κύτταρα/μL και αιμοσφαιρίνη ≥ 9 g/dL (NOVA) ή ≥ 10 g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Ζεζιλά βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, βαθμού ≥ 3 θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Θρομβοπενία: Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζιλά εμφάνισαν βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν Ζεζιλά εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 34% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από $180 \times 10^9/L$, σημειώθηκε θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76% και 45% των ασθενών αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχα. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δοσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2%. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Ζεζιλά και οι οποίοι αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετέγγραφο αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, 46 από 367 (13%) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτοχρόνη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτοχρόνη θρομβοπενία ήταν βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν βαθμού 3 πνεύμονας και αιματώματος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν πανκυτοπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $180 \times 10^9/L$. Περίπου το 76% των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ($< 180 \times 10^9/L$) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Ζεζιλά εμφάνισαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 45% των ασθενών εμφάνισαν βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτοπενία παρατηρήθηκε σε $< 1\%$ των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Αναιμία: Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζιλά εμφάνισαν βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50% των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιοδήποτε βαθμού και 25% εκδήλωσαν αναιμία βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικό βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικό βαθμού 3/4. Αναιμία οποιοδήποτε βαθμού μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ζεζιλά. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγενέστες ερυθρίνες αιμοσφαιρίνη. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1% των ασθενών. Ουδετεροπενία: Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζιλά εμφάνισαν βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30% των ασθενών που λάμβαναν Ζεζιλά εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιοδήποτε βαθμού και 20% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικό βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικό βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αιμοκινίν των κοκκοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίτη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2% των ασθενών. Υπέρταση: Στη μελέτη PRIMA, βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζιλά σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιοδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Ζεζιλά. Υπέρταση βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2% των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιπρετασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε $< 1\%$ των ασθενών. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογίου 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>). **9.4 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Ζεζιλά και δεν έχουν ελεγχθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Περιεχόμενο καψακίου: Μονοκρυστάλλιο λακτάζη. Κέλυφος καψακίου: Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). Ζελατίνη. Μπλε χρωστικό Brilliant blue FCF (E 133). Ερυθρόχρωμο (E 127). Ταρτρατόν (E 102). Μελάνη καπνίσματος. Σελκάς (E 904). Προκυλοκινολίνη (E 1520). Διοξείδιο του καλίου (E 525). Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172). Υδροξείδιο του νατρίου (E 524). Ποξιδόνη (E 1201). Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά που περιέχει:** *Acidiphilus* φιλικά αλογονισμένο διάτρητο blister, μονάδων δόσης σε κοιλία των 64 × 1, 56 × 1 και 28 × 1 σπινθίρων καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 2 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/11/17/1235/001, EU/11/17/1235/002, EU/11/17/1235/003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 9-8-2021

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

ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ ΠΛΕΟΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (mHSPC)



Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΕ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΜΕΝΕΙ ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΜΕ ΧΤΑΝΔΙ™

ΧΤΑ/ADV 1/05-2021



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 / ήλπια συμπτωματικού mCRPC.¹⁻⁵

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στην επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

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

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

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εζάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση¹.

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθιστός καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοχισμό, καρκίνος του προστάτη,

mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοχισμό 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



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

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

enzalutamide



CABOMETYX® + NIVOLUMAB

Take control with the TKI+CPI
combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

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



IPSEN MON. ΕΠΕ

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

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



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

NOW EMA APPROVED

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**. Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδιάμεση ή πιπυκή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενα θεραπευτικά 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 σοφραφένιμη. **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 καβοζαντινιβή δεν είναι βιοσυστάσιμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιβιώσει πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί από 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητα βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραιτείται μια δόση, η δόση που παραιτήθηκε 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. **Τροποποίηση θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση 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 βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση 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 υπομία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υπομία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). **Σημείωση:** Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχորηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχորηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχորηγούμενων 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 συγχորηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμοί. Ηλικιωμένοι.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινιβή σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 έτη). **Φύλο.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινιβή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινιβή δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν 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 καβοζαντινιβή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καβοζαντινιβή σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν νωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που γεννιούνται έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπέρταση, υποκαλμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινιβή (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 καβοζαντινιβή 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 καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινιβή χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινιβή λόγω AE συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Αποσιγήθηκαν δύο μειώσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και ως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απατήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη

μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. **Ηπατοτοξικότητα** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασταρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίδη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίδη 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 καβοζαντινίδη (δλφ. 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 καβοζαντινίδη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομόμητη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίδη 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 νιβολομόμητη). Η καβοζαντινίδη 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 καβοζαντινίδη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίδης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίδη 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. **Διαταραχές και συρίγγια**, **Σοβαρές ΓΕ διατήρησης και συρίγγια**, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίδη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκκώδη κολίτιδα, περιπρωτίδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσίασαν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστέρηση ή ατελή επουλώση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίδη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατήρησης και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και της σήψης. Επιπλέον η επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κίνδυνου για την ανάπτυξη πρωκτικής συρίγγιου. Η καβοζαντινίδη πρέπει να διακόπτεται 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, αντιδιαρροικά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίδης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις επιπλοών ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα** Με την καβοζαντινίδη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολίας, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολίας και αρτηριακής θρομβοεμβολίας μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πύλας φλεβικής θρόμβωσης με καβοζαντινίδη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πύλας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πύλας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. **Αιμορραγία**, Με την καβοζαντινίδη έχει παρατηρηθεί σοβαρά 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 καβοζαντινίδη. Η καβοζαντινίδη 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 καβοζαντινίδη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κίνδυνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ιστορικών αιμορραγικών κίρρων, πύλας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιοπεταλικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωση με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαλείφθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίδης σε συνδυασμό με τη νιβολομόμητη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA20998) 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 ανευρημάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίδη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κίνδυνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία**, Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυματισμών**, Με την καβοζαντινίδη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίδη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραύματος. Η καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση**, Με την καβοζαντινίδη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίδης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρόν γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η δόση καβοζαντινίδης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίδης. Σε περίπτωση υπέρτασης κρίσης, η καβοζαντινίδη πρέπει να διακοπεί. **Οστεοπόρωση**, Έχουν παρατηρηθεί περικοπτικά οστεοεικρήσεις της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίδη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίδης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίδη 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 δικλοφενάκη. Η καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πλάσματος-πλάσματος**, Με την καβοζαντινίδη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πλάσματος-πλάσματος (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίδη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίδης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία**, Με την καβοζαντινίδη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη. Η καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπτικής αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας**, Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπτικής αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίδη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλωπιμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίδη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με PRES. **Επιμύκηση του διαστήματος QT**, Η καβοζαντινίδη 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, βροδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίδη, 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 καβοζαντινίδη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων**, Η καβοζαντινίδη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεσταιμίας, της υπονατρημίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίδη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς 9 με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίδης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιπλοών ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4**, Η καβοζαντινίδη είναι υποστρώμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίδης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίδης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίδης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίδης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίδης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίδη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώμα P-γλυκοπρωτεΐνης**, Η καβοζαντινίδη ήταν ένας αναστολέας (IC₅₀ = 7,0 μΜ), αλλά όχι υποστρώμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίδη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη

υποστρώματος P-9p (π.χ. φεφονοειδίνη, αλοκρινίνη, αμπιρανίνη, επεξηλικά διαβιτατρίνη, διζογίνη, κολκίνη, μαροβαζόλη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σεαζαγλίπτινη, απαλιρστίνη, ταιλολινόλη, τολταπαμίνη) ενώ λαμβάνουν καρβοξαννιβίλη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολέας MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της καρβοξαννιβίλης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρηνίλη, εμτρισπαβίλη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Έκδοχο Λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάφειας στην γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορίση 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 Αντεπιθύμητες ενέργειες Καρβοξαννιβίλης ως μονοθεραπεία. Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αρρυθμία, η κούπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κούπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσαισθησία, δυσκολία στην αναπνοή, 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 (≥1% συχνότητα) είναι η ηπατική εγκαρλοπάθεια, η εξασθένιση, η κούπωση, 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, κούπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοφί πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με καρβοξαννιβίλη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοξαννιβίλης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοξαννιβίλη ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παρασώψεις.** 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, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υποαλβουμιναιμία. Συχνές: αρρυθμία, υποφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, υπασβεσταιμία, υπερκαλιαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: δυσαισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη. Συχνές: περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). Όχι συχνές: σπασμοί. Μη γνωστές: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. Συχνές: εμβόες. Καρδιακές διαταραχές. Μη γνωστές: εμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία*. Συχνές: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. Μη γνωστές: ανευρύσματα και αρτηριακό διαχωρισμό. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. Συχνές: πνευμονική εμβολή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση*, σιρίγγιο*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατική εγκαρλοπάθεια*. Όχι συχνές: χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα. Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος, μαλινών, υπερkeratization, ερύθημα. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα. Συχνές: μυϊκή σπασμοί, αρθραλγία. Όχι συχνές: οστεοενέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Συχνές: πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: κούπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις*. Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST, αυξημένα ALP ορού, αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος*, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος. Κακώς, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. Όχι συχνές: επιπλοκές τραύματος β. *Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. α. Με βάση τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. β. Διαταραγμένη επουλωτική και επιπλοκή του σημείου τομής. Η καρβοξαννιβίλη σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένη RCC. Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας. Όταν η καρβοξαννιβίλη 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 καρβοξαννιβίλης 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 (≥1% επίπτωσης) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επιπνευριδίων, έμετος, αρρυθμία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥25%) ήταν διάρροια, κούπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοξαννιβίλης 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 (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοξαννιβίλη σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη. Λοιμώξεις και παρασώψεις.** Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Συχνές: πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Συχνές: ημωσφιλοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Συχνές: υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την ήγχιση αντίδραση υπερευαισθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Όχι συχνές: υποφωσφαίτιδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, αρρυθμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: δυσαισθησία, ζάλη, κεφαλαλγία. Συχνές: περιφερική νευροπάθεια. Όχι συχνές: αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. Όχι συχνές: εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. Συχνές: ξηροφθαλμία, θαμνίτη όραση. Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. Συχνές: κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. Πολύ συχνές: υπέρταση. Συχνές: θρόμβωση*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσπασξη, υπερωχονική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος, ξηροστομία, αιμορροΐδες. Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πελμάτων ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα*, κνησμός. Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών. Όχι συχνές: κνιδίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος, αρθραλγία, μυϊκή σπασμοί. Συχνές: αρθρίτιδα. Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεοενέκρωση της γνάθου, σιρίγγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία. Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. Όχι συχνές: νεφρίτιδα. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: κούπωση, πυρεξία, οίδημα. Συχνές: άλγος, θυρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις*. Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υπασβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατριαιμία, υπογλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοποίηση, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερίνη, υπερμαγνησιαμία, υπενατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος. Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερπληθυσμική αιμορραγία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν πλήρως μόνο στην καρβοξαννιβίλη, αλλά ενδέχεται να επιρροποιούνται τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιλοουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. α. Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, σπαστική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλίας φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. β. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. γ. Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το θυλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδοβλαβώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνημώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. δ. Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. ε. Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερπληθυσμική αιμορραγία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που λάβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένη RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοξαννιβίλη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή

3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν 76 διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις 76 στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. Ηπατική ενγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική ενγκεφαλοπάθεια (ηπατική ενγκεφαλοπάθεια, ενγκεφαλοπάθεια, υπερταμυναίαιμη ενγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας $\geq$ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Σύνδρομο οπίσθιας αναστοίχισης ενγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στο RCC. Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη στους ασθενείς με προχωρημένο RCC (η ALT αυξήθηκε κατά 3,6% και η AST αυξήθηκε κατά 3,3% στη μελέτη METEOR). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST ήταν 10,1 μήνες (εύρος: 2 έως 106,6 εβδομάδες, $n = 85$). Στους ασθενείς με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη ($n = 10$) ή με νιβολουμάμπη ($n = 10$) μεμονωμένα ή και με τα δύο ($n = 25$), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή της AST Βαθμού ≥ 2 σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός. Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/002 CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/004 CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/006. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

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

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

Τηλέφωνο φαρμακοπαραγνώρισης: 210 9843324, 210 9858930



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται στην ιστοσελίδα της Ε.Ε.: www.ec.europa.eu ή απευθυνθείτε στην εταιρεία

Τρόπος διάθεσης του φαρμάκου:

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Τιμή πώλησης ανά συσκευασία: Ν.Τ.: 4.626,24€

sanofi *REGENERON*

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

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 της Π.Χ.Π. για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

LIFE CHANGING

Στατιστικά σημαντικό όφελος
συνολικής επιβίωσης¹⁻³

σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
με HR+/HER2- μεταστατικό καρκίνο μαστού¹⁻³

KIS_ADV048_Nov2021/GR211258362

1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2+ advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 16-21, 2021. **2.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2020; San Antonio, TX. Poster PD2-04. **3.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-1024.

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

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

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ: Ενδεικτική **Α.Τ.:** KISqali® blisters BTX 63 δισκία 200mg: 3.151,53 € • Ενδεικτική **Μ.Τ.:** KISqali® blisters BTX 63 δισκία 200mg: 2.614,37 €. (Ημερομηνία δελτίου τιμών: 29/06/2021 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει). **Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής



Novartis (Hellas) A.E.B.E.: 12° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ.: +30 210 281 1712

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

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, που διατίθεται [ΕΔΩ](#).

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

▼ Το φαρμακευτικό προϊόν
υπόκειται σε επιπρόσθετη
παρακολούθηση.

 **KISQALI®**
ribociclib 200 mg
tablets

Lectus adv.



Ogivri[®]

(trastuzumab)

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

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



VIATRIS

New KAK: Viatriis Limited, Ιρλανδία
Generics Pharma Hellas
Αγ. Δημητρίου 63, 17456 Άλιμος



Πρωτεύεται από την εταιρεία:

DEMO ΑΒΕΕ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

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

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

SANDOZ A Novartis
Division

ΚΑΚ: Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα: Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division

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



Πρωθείται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

145 68 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

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

Abseamed®

Νέα ζωή!

Epoetin alfa



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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε στα τηλέφωνα της εταιρείας

ADV / ABS / 04 / RAF / 12.2020



RAFARM A.E.B.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Κορίνθου 12, 154 51, Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ.: 211 176 1000 • Fax: 210 6776552 • e-mail: info@rafarm.gr
www.rafarm.gr



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

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

 **Bristol Myers Squibb**[™]

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

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

ZIEXTENZO[®] pegfilgrastim

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

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

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

Pemetrexed/Ebewe

25mg/ml (BTx1 VIALx20ML, BTx 1 VIALx4ML, BTx 1 VIALx40ML)

ΚΑΚ: EBWE Pharma Ges.m.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11,
4866 Unterach am Attersee, Αυστρία

Τρόπος διάθεσης:
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση

Sunitinib/Sandoz

12,5MG / 25,0 MG / 50,0MG

ΚΑΚ: Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana, Σλοβενία

Τρόπος διάθεσης:
Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές

Νοσοκομειακές Τιμές:
ZIENTENZO INJ SO PFS 6MG BTx1 PF.SYR 292,09€
PEMETREXED/EBWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x20 ml: 430,00€
PEMETREXED/EBWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x4 ml: 86,00€
PEMETREXED/EBWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x40 ml: 860,01€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 12.5MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER Alu-OPA/ALU/PVC): 590,18€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 25.0 MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER Alu-OPA/ALU/PVC): 1179,66€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 50.0MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER Alu-OPA/ALU/PVC): 2356,01€

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

NEO

 Fulphila®

Pegfilgrastim 6mg/0,6ml



Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221 (ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ή απευθυνθείτε στην εταιρεία: Genesis pharma, Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα. Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918, e-mail: info@genesispharma.com, www.genesispharma.com

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



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



Cotelllic, Zelboraf_02_052022



Rochemed.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.

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

ZELBORAF 240 MG /TAB
Ελλάδα Ν.Τ.: 1.048,93 € | Λ.Τ.: 1.298,46 €
Κύπρος Μ.Λ.Τ.: 1.429,79 €
COTELLIC 20 MG /TAB
Ελλάδα Ν.Τ.: 4.240,92 € | Λ.Τ.: 5.099,79 €
Κύπρος Μ.Λ.Τ.: 5.387,58 €

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