

ΟΡΓΑΝΩΣΗ:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ:



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ



ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΑΡΚΑΔΙΑΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ



## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

<https://hemope.org/>



40  
ΈΤΟΣ



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

25-26  
Φεβρουαρίου  
2022

ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΕΙΟ  
ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ  
ΤΡΙΠΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

# Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

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

- ✓ Κλινική Αποτελεσματικότητα<sup>1-4</sup>
- ✓ Δεδομένα Κλινικής Πρακτικής<sup>5-7</sup>
- ✓ Δεδομένα έκβασης από αναφορές ασθενών (PRO)<sup>8,9</sup>
- ✓ Καθιερωμένο Προφίλ Ασφάλειας<sup>1-4,10,11</sup>
- ✓ Ένας συνιστώμενος έλεγχος παρακολούθησης\*<sup>1</sup>
- ✓ Μία κάψουλα, μία φορά τη μέρα<sup>1</sup>

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

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης
  - σε συνδυασμό με φουλβεστράντι σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία
- Σε προ- ή περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με LHRH αγωνιστή.<sup>1</sup>

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

#### ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το Ibbrance αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλασαμόχαρτο (St. John's Wort). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) απαιτούμενες βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναμία, διάρροια, πλάκωση και βρομοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, ανομία, αυξημένη ηπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT).

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

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

1. IBRANCE, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 07/2021. 2. Ruqo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. 3. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. 4. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2014;17(4):425-439. 5. DeMichele et al. Breast Cancer Research (2021) 23:37. 6. Waller J, et al. J Glob Oncol. 2019 May;5. JDD1800239 7. Taylor-Stokes G, et al. Breast 2019 Feb; 43:22-7 8. Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-1054. 9. Ruqo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. 10. Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):419-430. 11. Verma S, et al. Oncologist. 2016;21:1165-1175

Η συνιστημένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του προϊόντος

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



## ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

**IBRANCE (raltegravir) ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 75 mg, 100 mg και 125 mg**

**ΑΝΤΕΝΔΕΞΙΣ:** Υπερβαιοσθένια στη δραστηριότητα ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Χρήση οκταοκτώτων που περιέχουν υπερικόβαλοσμοχόρτο (St. John's Wort). **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** **Προπριεμυνοπυρασιδικές γυναικείες.** Όταν το IBRANCE χορηγείται σε πρόπριεμυνοπυρασιδικές γυναικείες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωθηθηκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με χορήγηση αγωνιστή LH/HR, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του raltegravir με τη φουλεβεστράντη σε πρόπριεμυνοπυρασιδικές γυναικείες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LH/HR. **Κρίσιμη σπληνική νόσος.** Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του raltegravir δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπληνική νόσο. **Αιματολογικές διαταραχές.** Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 συστατικά διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). **Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα.** Μπορεί να παρουσιαστεί βαριά μορφή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. υποξεία βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επείγουσα αναντιστοιχικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί. Το IBRANCE θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με βαριά μορφή ILD ή πνευμονίτιδα. **Λοιμώξεις.** Καθώς το IBRANCE έχει μετελλαταστατικές ιδιότητες, μπορεί να προδιάθεσει τους ασθενείς για λοιμώξεις. Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις βαθμού 3 και βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιουδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Νεφρική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4.** Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το raltegravir. Το ενδεχόμενο συγχωρήγησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυναμικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξηθεί (μετά από 3 – 5 ημεροεπίπεδο ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Η συγχωρήγηση επαγωγών του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο raltegravir και κατά συνέπεια σε κίνδυνο ελάττωξης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του raltegravir με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφευχθεί. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση του raltegravir με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4. **Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι συντρόφοί τους.** Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντιοίληξης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE. **Διακόζι.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτοχολία, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γαλακτοχολικής ζάχαρης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο». **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικό δεδομένο από 872 ασθενείς που έλαβαν raltegravir σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλεβεστράντη) σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν raltegravir σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλμπικία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 του raltegravir ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη οσπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT). Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Παρακάτω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με raltegravir στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επίθεσης (OS) ήταν 14,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). **Προημώμενος όρος\* (PT) Πολύ συχνές:** Λοιμώξεις<sup>†</sup>, ουδετεροπενία<sup>‡</sup>, λευκοπενία<sup>‡</sup>, αναιμία<sup>‡</sup>, θρομβοπενία<sup>‡</sup>, μειωμένη όρεξη, στοματίτιδα<sup>‡</sup>, ναυτία, διάρροια, έμετος, εξάνθημα<sup>‡</sup>, αλμπικία, ηπιοδερμία, κόπωση, εξοσθένια, πυρετός, ALT αυξημένη, AST αυξημένη. **Συχνές:** Εμπύρετη ουδετεροπενία, δυσουρία, όραση θάμνη, διακρύβουρα αυξημένη, ηπιοφθαλμία, επίσπαση, ILD/πνευμονίτιδα<sup>‡</sup>. **Όχι συχνές:** Δερματικό ερυθματώδες λίκος, ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= οσπαρτική αμινοτρανσφεράση, ILD=διάμεση πνευμονοπάθεια, Nη = αριθμός ασθενών, N/A=δεν εφαρμόζεται. **Ανεπιθύμητη αντίδραση** στο φάρμακο που εντοπίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **†** Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1. **‡** Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις». **†** Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροκυττάρων μειωμένος. **‡** Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. **†** Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος. **†** Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος. **†** Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφώδης στοματίτιδα, Χειλιτίδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοπάθεια. **†** Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κληδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνηνώδες εξάνθημα, Ερυθματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα. **†** Δερματίτιδα ομαδοσώσεως με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος. **†** Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Υποσυστήματος Ερωτημάτων MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια). Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχοποιημένων μελετών (N = 872).

Εργαστηριακές παθολογικές τιμές	Ibrance συν Λετροζόλη ή φουλεβεστράντη			Σκέλη συγκριτικού παράγοντα*		
	Κάθε Βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %	Κάθε Βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %
WBC μειωμένα	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Ουδετερόφιλα μειωμένα	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Αναιμία	80,1	5,6	Δ/λ	42,1	2,3	Δ/λ
Αιμοπετάλια μειωμένα	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST αυξημένη	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT αυξημένη	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC μειωμένα 97,4 41,8 1,0 26,2 0,2 0,2 Ουδετερόφιλα μειωμένα 95,6 57,5 11,7 17,0 0,9 0,6 Αναιμία 80,1 5,6 Δ/λ 42,1 2,3 Δ/λ Αιμοπετάλια μειωμένα 65,2 1,8 0,5 13,2 0,2 0,0 AST αυξημένη 55,5 3,9 0,0 43,3 2,1 0,0 ALT αυξημένη 46,1 2,5 0,1 33,2 0,4 0,0

WBC μειωμένα 97,4 41,8 1,0 26,2 0,2 0,2 Ουδετερόφιλα μειωμένα 95,6 57,5 11,7 17,0 0,9 0,6 Αναιμία 80,1 5,6 Δ/λ 42,1 2,3 Δ/λ Αιμοπετάλια μειωμένα 65,2 1,8 0,5 13,2 0,2 0,0

AST αυξημένη 55,5 3,9 0,0 43,3 2,1 0,0 ALT αυξημένη 46,1 2,5 0,1 33,2 0,4 0,0 WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=οσπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/λ=δεν ισχύει. Σημειώσεις: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE. \* Λετροζόλη ή φουλεβεστράντη.

**Περίγραφοι επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-70 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλεβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν raltegravir σε συνδυασμό με λετροζόλη. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που επέχθησαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος. **Αναφορά πθναολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκιδός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Α. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ: +30 210 6785800. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, Κτήριο Σεφανίτη, 2<sup>ος</sup> Όροφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 817690. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1147/001, 003, 005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/02/21. **75 MG BT X 21 CAPS, 100 MG BT X 21 CAPS, 125 MG BT X 21 CAPS; ΑΝΙΧΝΙΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ - ΕΛΛΑΔΑ:** Α.Τ.: 3.023,49 €. Ν.Τ.: 2.508,14 €. **ΑΝΙΧΝΙΑ ΤΙΜΗ - ΚΥΠΡΟΣ:** Α.Τ.: 3.175,36 €. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

**ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΘΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟ.**



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

---

**Πρόεδρος:** Σ. Περουκίδης

**Μέλη:**

Γ. Αναστόπουλος	Γ. Κορατζοπούλου
Ι. Αρφάνη	Α. Κούτρας
Β. Βασιλείου	Δ. Κουτσούλης
Α. Βασιλοπούλου	Γ. Μπονάνος
Α. Βοθακάκη	Ε. Οικονόμου
Ε. Δαμαλά	Ι. Παπανδρέου
Γ. Θηβαίος	Α. Τζαβέλλη
Ε. Κατσούλη	Α. Τσατσαράγκου
Α. Κοκκοφίτης	Δ. Χατζουμπέκης

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

---

**Πρόεδρος:** Α. Παπαναστασίου

**Μέλη:**

Π. Αθανασίου	Θ. Μακατσώρης
Π. Αλεξόπουλος	Μ. Μοσχόβη
Ε. Αρκουμάνη	Α. Μπελιούκας
Π. Βλάχος	Α. Νόννη
Κ. Γούλα	Β. Πασσά
Ε. Ζαχαρής	Χ. Σιρινιάν
Α. Ζήζη - Σερμπετζόγλου	Μ. Τράπαλη
Ε. Ιγνατιάδου	Δ. Χανιώτης
Δ. Καητσίδου	Γ. Χριστοδούλη
Ε. Κασσή	Α. Χρονάς
Α. Κριεμπάρδης	



## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

---

Φίλες και φίλοι,

Με μεγάλη χαρά για τέταρτο συνεχόμενο έτος διοργανώνουμε στην Τρίπολη την Εκπαιδευτική Διημερίδα «Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία».

Στο κέντρο της Πελοποννήσου φιλοδοξούμε να αναδείξουμε την πόλη μας και ως κέντρο των επιστημονικών εξελίξεων που συντελούνται στο πεδίο της Ογκολογίας το διήμερο 25-26 Φεβρουαρίου 2022.

Η επιτυχία της εκδήλωσης των περασμένων ετών, όπως αυτή αποτυπώθηκε από τη συμμετοχή σας αλλά και τα εποικοδομητικά σας σχόλια, μάς επωμίζει με μεγαλύτερη ευθύνη για την φετινή προσπάθεια.

Παρά τις δυσμενείς συνθήκες που έχει δημιουργήσει η πανδημία, παραμένουμε σταθεροί στην άποψή μας πως η φυσική παρουσία σε επιστημονικές εκδηλώσεις είναι μοναδική και αναντικατάστατη.

Σας καλούμε να παρευρεθείτε στην Διημερίδα μας όπου θα ανταλλάξουμε επιστημονικές απόψεις για τις νέες προοπτικές στην Ογκολογία με διακεκριμένους επιστήμονες οι οποίοι θα αναδείξουν τις καινοτομίες στη διάγνωση και θεραπεία της κακοήθους νόσου.

**Σταύρος Περουκίδης**

Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

**Αναστάσιος Παπαναστασίου**

Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

**Παρασκευή 25 Φεβρουαρίου 2022**

**16.00-16.30 ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗ - ΕΓΓΡΑΦΕΣ**

**16.30-17.45 ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ  
ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ Ι**

*Προεδρείο: Ε. Κατσούλη, Ν. Μητρόπουλος*

Εκτίμηση αναγκών ογκολογικών ασθενών  
κατά τη διάρκεια της θεραπείας

**Ε. Δαμαλά**

Αναδυόμενοι ρόλοι στην ογκολογική νοσηλευτική

**Δ. Παπαγεωργίου**

Η σημασία της εξειδίκευσης στη νοσηλευτική φροντίδα  
ογκολογικών ασθενών

**Κ. Μπέζα**

Θέματα ασφάλειας ογκολογικών ασθενών και νοσηλευτών  
κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19

**Ε. Αποστολοπούλου**

**17.45-18.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ**

**18.00-19.15 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ  
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

*Προεδρείο: Κ. Ασημακόπουλος, Β. Λάγαρη*

Ο μοναχικός δρόμος της Χημειοθεραπείας

**Α. Βήχα**

Η θετική στάση ζωής στον καρκίνο: Ωφέλεια και υπερβολή

**Π. Γούλα**

Καρκίνος – Χρόνια νόσος

**Κ. Ασημακόπουλος**

Η ψυχοσωματική προσέγγιση του ογκολογικού ασθενούς.  
Διάγνωση και θεραπευτικά ερωτήματα

**Ι. Κλεώνας**



**Παρασκευή 25 Φεβρουαρίου 2022**

**19.15-20.15 ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ  
ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**

*Προεδρείο: Μ.Κ. Αγγελόπουλου, Π. Βλάχος*

Διαχείριση αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται  
σε χημειοθεραπεία

**Ε. Σίννη**

Αντιμετώπιση Ουδετεροπενίας.  
Η Σύγκριση παραγόντων Μακράς  
έναντι Βραχείας δράσης

**Α. Δαπέρογλα**

*Με την ευγενική χορηγία της*



Πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων  
σε ογκολογικούς ασθενείς

**Ν. Καποδίστριας**

Διατροφική υποστήριξη ογκολογικού ασθενή

**Π. Ντετοπούλου**

**20.15-20.45 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ**

*Προεδρείο: Σ.Ι. Κορφιάς, Α. Παπαναστασίου*

Εμβόλια mRNA: Απο τον SARS-CoV-2  
στη θεραπεία του καρκίνου

**Γ. Μαγιορκίνης**



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

**Σάββατο 26 Φεβρουαρίου 2022**

**09.30-11.00 ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

*Προεδρείο: Θ. Μακατσώρης, Γ. Βλάχου*

Η συμβολή του πνευμονολόγου στη διάγνωση των όγκων πνεύμονα

**Σ. Βακάλη**

Δείκτες καθοδήγησης ανοσοθεραπείας στον καρκίνο πνεύμονα

**Π. Φούκας**

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα

**Η. Αθανασιάδης**

Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα: Εξελίξεις

**Μ. Βασιλαματζής**

**11.00-11.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ**

**11.30-13.00 ΘΕΜΑΤΑ ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

*Προεδρείο: Χ. Κοσμάς, Ι. Αδαμόπουλος*

Διαχείριση πνευμονίτιδας από ανοσοθεραπεία

**Θ.Θ. Αναγνωστάκος**

Δερματική τοξικότητα ανοσοθεραπείας: Διάγνωση-Θεραπεία

**Η. Τζαβέλλα**

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοθεραπείας από το ενδοκρινικό σύστημα

**Δ. Αληξιάκος**

Λοίμωξη covid-19 στον ογκολογικό ασθενή

**Β.Α. Βασιλείου**

**13.00-14.30 ΜΕΣΗΜΒΡΙΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ**



**Σάββατο 26 Φεβρουαρίου 2022**

**14.30-15.30 ΟΙ ΝΕΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ**

*Προεδρείο: Α. Χριστοπούλου, Ε. Τσώνη*

Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση καρκίνου προστάτη  
**Ν. Τσουκαλάς**

Αναστολείς τυροσινικής κινάσης στον καρκίνο νεφρού  
**Σ. Κόκκαλη**

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο  
νεφρού-ουροδόχου κύστης

**Ν. Αλέβιζόπουλος**

*Με την ευγενική χορηγία της*

**Merck**

**15.30-16.30 ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ  
ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ II**

*Προεδρείο: Ι. Αντωνίου, Μ. Λαμπράκη, Α. Παπαϊωάννου*

Νοσηλευτική ευθύνη στην προσέγγιση  
του ογκολογικού ασθενούς

**Κ. Ασπρόμουργου**

Η συμβολή του κοινωνικού λειτουργού στον ογκολογικό  
ασθενή και το περιβάλλον του

**Ι. Μπαλή**

Θέματα υγιεινής και ασφάλειας κατά τη διάλυση  
κυτταροστατικών φαρμάκων

**Γ. Μαργιώλου**

**16.30-17.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ**



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

**Σάββατο 26 Φεβρουαρίου 2022**

## **17.00-18.00 ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΕΠΤΙΚΟΥ**

*Προεδρείο: Α. Αρδαβάνης, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου*

Ο αναδυόμενος ρόλος της ανοσοθεραπείας στον γαστροοισοφαγικό καρκίνο

**Γ. Παπαξοΐνης**

Θεραπευτικός αλγόριθμος στον προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος

**Μ. Νικολάου**

Σύγχρονη διαχείριση μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου

**Π. Παπαναστασόπουλος**

## **18.00-19.30 ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**

*Προεδρείο: Α. Κούτρας, Ζ. Σαριδάκη - Ζώρα*

Αλγόριθμος αντιμετώπισης μεταστατικού ορμονοευαίσθητου καρκίνου μαστού

**Φ. Ζαγουρή**

Σύγχρονη διαχείριση μεταστατικού HER-2 θετικού καρκίνου μαστού

**Δ. Τρυφωνόπουλος**

Στόχευση της μετάλλαξης PIK3CA στον μεταστατικό καρκίνο μαστού

**Α. Τζοβάρas**

Σύγχρονος θεραπευτικός αλγόριθμος καρκίνου ωοθηκών

**Σ. Σταματοπούλου**

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου

**Α. Κυριαζόγλου**



**Σάββατο 26 Φεβρουαρίου 2022**

**19.30-20.00 ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ**

*Διοικητής Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης: Α. Τζανής*  
*Δήμαρχος Τρίπολης: Κ. Τζιούμης*  
*Αντιπεριφερειάρχης Υγείας Πελοποννήσου: Α. Χρονάς*  
*Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Αρκαδίας: Β. Ψυχογιός*  
*Διοικητής 6<sup>ης</sup> ΥΠΕ: Ι. Καρβέλης*

**20.00-20.30 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΟΜΙΛΙΑ**

*Προεδρείο: Χ. Κίττας, Γ.Κ. Ζωγράφος*

*Μελέτη θανάτου. Αιρετικές σκέψεις γύρω  
από τη θεραπευτική διάσταση της τέχνης*  
*Γ. Ξηροπαΐδης*

**ΛΗΞΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ**



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

### **Μ.Κ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ**

Καθηγήτρια Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

### **Ι. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

Αιματολόγος, Διευθυντής Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Καλαμάτας

### **Η. ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής «Μπτέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.

### **Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

### **Δ. ΑΛΕΞΑΚΟΣ**

Επιμελητής Β' Ενδοκρινολογίας - Διαβήτη - Μεταβολισμού, Π.Γ.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Θ.Θ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΑΚΟΣ**

Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, MD - PhD, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Ι. ΑΝΤΩΝΙΟΥ**

Παιδίατρος, Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Ε. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ**

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, ΜΕΘ Π.Γ.Ν. Τρίπολης, Υποψήφια διδάκτωρ

### **Α. ΑΡΔΑΒΑΝΗΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Διευθυντής - Επιστημονικός Υπεύθυνος, Α' Παθολογικό - Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

### **Κ. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ**

Καθηγητής Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

### **Κ. ΑΣΠΡΟΜΟΥΡΓΟΥ**

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PHD(c), Υπεύθυνη ΤΕΠ, Υπεύθυνη Ειδικής Μονάδας Βρογχοσκοπήσεων Π.Γ.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Σ. ΒΑΚΑΛΗ**

Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, PhD, Επιμελήτρια Β' Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Β.Α. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος, Διευθυντής - Υπεύθυνος Μονάδας COVID-19, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Μ. ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιστημονικά και Διοικητικά Υπεύθυνος Ογκολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»

### **Α. ΒΗΧΑ**

Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Προϊσταμένη Ημερησίας Νοσηλείας, Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Π. ΒΛΑΧΟΣ**

Αιματολόγος, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Γ. ΒΛΑΧΟΥ**

Πνευμονολόγος, MD, PhD, Επιμελήτρια Α' Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

### **Π. ΓΟΥΛΑ**

Ψυχίατρος, Υπεύθυνη της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας Αχαΐας

### **Ε. ΔΑΜΑΛΛΑ**

Νοσηλεύτρια ΤΕ, Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος Γ.Π.Ν. Τρίπολης  
«Η Ευαγγελίστρια»

### **Α. ΔΑΠΕΡΓΟΛΑ**

Ειδικευόμενη Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

### **Φ. ΖΑΓΟΥΡΗ**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Παθολόγος - Ογκολόγος,  
Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

### **Α. ΖΗΖΗ - ΣΕΡΜΠΕΤΖΟΓΛΟΥ**

Παθολογοανατόμος, Επιστημονικά Υπεύθυνη Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό  
Τμήμα, Γ.Ν.Π «Τζάνειο»

### **Γ.Κ. ΖΩΓΡΑΦΟΣ**

Καθηγητής Χειρουργικής, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής  
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», ΕΚΠΑ, Πρόεδρος Ανωτάτου Υγειονομικού Συμβουλίου Α.Υ.Σ.

### **Ν. ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΣ**

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

### **Ε. ΚΑΤΣΟΥΛΗ**

Νοσηλεύτρια - Προϊσταμένη Ογκολογικού Τμήματος Γ.Π.Ν. Τρίπολης  
«Η Ευαγγελίστρια»

### **Χ. ΚΙΤΤΑΣ**

Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, Πρώην Πρύτανης του Πανεπιστημίου  
Αθηνών

### **Ι. ΚΛΕΩΠΑΣ**

PhD, Νευροψυχολόγος - Ψυχαναλυτής

### **Σ. ΚΟΚΚΑΛΗ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

### **Σ.Ι. ΚΟΡΦΙΑΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού  
& Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Χ. ΚΟΣΜΑΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος - Διευθυντής Παθολογικού  
- Ογκολογικού Τμήματος & Μονάδας Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων,  
Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά»

### **Α. ΚΟΥΤΡΑΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Διευθυντής Ογκολογικού  
Τμήματος Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Α. ΚΥΡΙΑΖΟΓΛΟΥ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Β' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

### **Β. ΛΑΓΑΡΗ**

Συντονίστρια Διευθύντρια Ψυχιατρικής Κλινικής, Διευθύντρια Ιατρικής Υπηρεσίας, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Μ. ΛΑΜΠΡΑΚΗ**

Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Γ. ΜΑΓΙΟΡΚΙΝΗΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής - Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής

### **Θ. ΜΑΚΑΤΣΩΡΗΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν.Π.

### **Γ. ΜΑΡΓΙΩΛΟΥ**

RN, MSc, PhD(c), Διευθύντρια ΔΙΕΚ, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Ν. ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ**

Νοσηλεύτης Προϊστάμενος Χειρουργικού Τμήματος, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια», Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

### **Ι. ΜΠΑΛΗ**

Κοινωνική Λειτουργός, Προϊσταμένη Τμήματος Κοινωνικής Εργασίας, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Κ. ΜΠΕΖΑ**

Νοσηλεύτρια ΤΕ, MSc, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Μ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

### **Π. ΝΤΕΤΟΠΟΥΛΟΥ**

Κλινική Διαιτολόγος, Προϊσταμένη Τμήματος Κλινικής Διατροφής, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο Μπενάκειο», Διδάσκουσα ΠΔ407/80, Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

### **Γ. ΞΗΡΟΠΑΪΔΗΣ**

Καθηγητής Ιστορίας Φιλοσοφικών και Αισθητικών Ιδεών, Τμήμα Πολιτικής Επιστήμης και Ιστορίας, Πάντειο Πανεπιστήμιο

### **Δ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, Προϊστάμενος Ογκολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Αθηνών

### **Α. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ**

Νοσηλεύτρια ΤΕ, MSc, Προϊσταμένη Παθολογικού Τομέα, Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Α. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ**

MD, PhD, PharmD, Επικ. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής



## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

### **Π. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ**

MSc, PgDip (Onc), MRCP, CCT (UK), Επιμελητής Ογκολόγος, Μονάδα Χημειοθεραπείας Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

### **Γ. ΠΑΠΑΞΟΪΝΗΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

### **Ζ. ΣΑΡΙΔΑΚΗ - ΖΩΡΑ**

MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Ογκολόγων - Παθολόγων Ελλάδας (Ε.Ο.Π.Ε.), Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο Κρήτης

### **Ε. ΣΙΝΝΗ**

Αιματολόγος - Επιμελήτρια Β', Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Σ. ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΥ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Νοσοκομείο Καλαμάτας

### **Η. ΤΖΑΒΕΛΛΑ**

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Π.Ν. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

### **Α. ΤΖΟΒΑΡΑΣ**

PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Α' Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

### **Δ. ΤΡΥΦΩΝΟΠΟΥΛΟΣ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

### **Ν. ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α., Επιστημονικός Συνεργάτης Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα

### **Ε. ΤΣΩΝΗ**

Συντονίστρια, Διευθύντρια Ακτινοθεραπευτικού Τμήματος, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

### **Π. ΦΟΥΚΑΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής, Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

### **Α. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδα Χημειοθεραπείας, Γ.Ν. Πατρών, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Πατρών



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Ημερομηνίες Διεξαγωγής:

Παρασκευή 25 - Σάββατο 26 Φεβρουαρίου 2022

### Γλώσσα Συνεδρίου

Η επίσημη γλώσσα της Εκδήλωσης είναι η Ελληνική

### Εγγραφές:

Δωρεάν

### Η υβριδική εγγραφή περιλαμβάνει:

Η εγγραφή για τους Ειδικούς και Ειδικευόμενους ιατρούς περιλαμβάνει πρόσβαση στο συνεδριακό χώρο, παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος, e- κονκάρδα, παραλαβή ηλεκτρονικού συνεδριακού υλικού (e-program), link σύνδεσης στη συνεδριακή πλατφόρμα διαδικτυακής αναμετάδοσης & password πρόσβασης, e-πιστοποιητικό παρακολούθησης με Μόρια (CME Credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π.Ι.Σ.)

### Η διαδικτυακή εγγραφή περιλαμβάνει:

Παραλαβή ηλεκτρονικού συνεδριακού υλικού (e-program), link σύνδεσης στη συνεδριακή πλατφόρμα διαδικτυακής αναμετάδοσης & password πρόσβασης, e-πιστοποιητικό παρακολούθησης.

### Μοριοδότηση:

Η Μοριοδότηση με 14 Μόρια (CME Credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π.Ι.Σ.) e-certificate θα προσαρμοστεί αναλογικά με τον χρόνο παρακολούθησης μόνο στις ιατρικές ειδικότητες.

### e-Πιστοποιητικό Παρακολούθησης:

Το e-Πιστοποιητικό Παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο για τους συνέδρους με τη λήξη της Διημερίδας. Θα σταλεί σχετικό email στους εγγεγραμμένους για την διαδικασία έκδοσης του e-Certificate. Για την παραλαβή του πιστοποιητικού απαιτείται η παρακολούθηση του 60% της συνολικής διάρκειας του Επιστημονικού Προγράμματος. Τα Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης (Σ.Ι.Μ.Ε.) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π.Ι.Σ.) θα προσαρμοστούν αναλογικά με τον χρόνο (φυσικής & διαδικτυακής) παρακολούθησης στις ιατρικές ειδικότητες.

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Διαμονή:

Έχει εξασφαλισθεί επαρκής αριθμός δωματίων σε ξενοδοχεία της Τρίπολης για την καλύτερη δυνατή εξυπηρέτηση των συνέδρων. Για τη διαθεσιμότητα δωματίων και αιτήματα για τα συνεδριακά ξενοδοχεία, μπορείτε να επικοινωνήσετε απευθείας με την Γραμματεία του Συνεδρίου.

### Οργάνωση:



### Γραμματεία Συνεδρίου:

- ☎ 📧 📍 ONE TO ONE A.E.  
📍 📞 📠 Νίκης 16, 105 57 Αθήνα, Τηλ. 210 7254383-385-386, Fax: 210 7254384  
📍 📧 📍 E-mail: [info@one2onesa.com](mailto:info@one2onesa.com), Site: [www.onetoone-congress.gr](http://www.onetoone-congress.gr)



# Οι Νέες Προοπτικές στην Ογκολογία

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε θερμά τις φαρμακευτικές εταιρείες για την πολύτιμη οικονομική στήριξή τους.



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστούμε θερμά τις φαρμακευτικές εταιρείες  
για την πολύτιμη οικονομική στήριξή τους.*



# XGEVA<sup>®</sup>

(denosumab)

GR-XGT-0521-00001



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

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε  
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## AMGEN<sup>®</sup>

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



**NUBEQA**<sup>®</sup>  
(darolutamide) 300 mg  
tablets



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

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

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

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

**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 Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.  
PP-NUB-GR-0006-1





# Aloxixi<sup>®</sup>

palonosetron HCl soft capsules

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg palonosetron

 **Galenica a.e.**

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

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

 **HELSINN**  
Building quality cancer care together

Διανέμεται κατόπιν αδείας της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία  
Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος, το ΦΟΧ και τη μονογραφία του φαρμάκου.





# Akynzeo®

## netupitant/palonosetron

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

02\_2020/AKYNZE01.indd 01

 **Galenica a.e.**

Αθήνα: Ελευθερίας 4, Κηφισιά 145 64, τηλ.: 210 5281700,  
Θεσσαλονίκη: Κουντουριώτου & Φασισανού 2, τηλ.: 2310 542685  
Επιστημονικό Τμήμα τηλ.: 210 5281731  
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης τηλ.: 210 5281805  
[www.galenica.gr](http://www.galenica.gr)

 **HELSINN**  
Building quality cancer care together

Διανέμεται κατόπιν αδειάς της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία

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

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη  
συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος



**Prospectively Validated**<sup>5,8,9,10</sup>

Trusted assay for multiple clinical trials by pharmaceutical partners

**Clinically Actionable Results**

Identifies patients eligible for treatment with PARP inhibitors

**International Guidelines**

Include recommendations for myChoice® testing for ovarian cancer<sup>11,12</sup>

**Fast TAT**

myChoice® CDx PLUS delivers accurate results in approx. 14 working days  
after sample receipt

## myChoice® CDx PLUS can inform treatment decisions

### myChoice® CDx PLUS Intended Use

Myriad myChoice® CDx PLUS is used to detect Homologous Recombination Deficiency (HRD) by assessing the Genomic Instability Status and the Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status in genomic DNA extracted from tumor specimens. Results are used as an aid to determine the eligibility of patients with ovarian cancer for treatment with certain Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) inhibitors in accordance with the approved therapeutic product labeling.

#### REFERENCES:

1. Watkins et al.: Breast Ca Res 2014, 2. Norquist et al.: JAMA Oncol 2016, 3. Yates et al.: Annals of Oncology 2014, 4. The Cancer Genome Atlas. Nature 2011, 5. Moore et al.: NEJM 2018, 6. Mills et al.: SGO Annual Meeting 2020 on Women's Cancer (Abstract), 7. Adapted from Mills et al.: SGO Annual Meeting 2020 on Women's Cancer (Abstract), 8. Mirza et al.: NEJM 2016, 9. Ray-Coquard et al.: NEJM 2019, 10. Gonzales-Martin et al.: NEJM 2019, 11. Miller et al.: Ann. Oncol.: 2020, 12. Tew et al.: JCO 2020



Myriad Genetics GmbH  
Leutschenbachstrasse 95  
8050 Zurich  
Suisse  
[www.myriadgenetics.eu](http://www.myriadgenetics.eu)  
[info@myriadgenetics.ch](mailto:info@myriadgenetics.ch)

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



Gene Analysis  
Πατριάρχου Γρηγορίου Ε' 2  
56123, Θεσσαλονίκη  
[info@geneanalysis.eu](mailto:info@geneanalysis.eu)  
+30 2311 211686  
[www.geneanalysis.eu](http://www.geneanalysis.eu)

Myriad, the Myriad logo, Myriad myChoice, Myriad myChoice CDx PLUS, and the Myriad myChoice CDx PLUS logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc., and its affiliates in the United States and other jurisdictions.

©2021, Myriad Genetics GmbH. Not for distribution in the US.



# EndoPredict®

Μία Εξέταση - Τρεις Απαντήσεις

## Ανώτερη Προγνωστική και Προβλεπτική Ικανότητα

### Έμπιστα Εξατομικευμένα Αποτελέσματα

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

## Το NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει το EndoPredict

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

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

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

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

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

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

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



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



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

**LONQUEX**  
lipegfilgrastim

# Προστατεύοντας το μονοπάτι <sup>1,2</sup>

LON-H03-0121

1.J.Mäenpää et al. / The Breast 25 (2016) 27-33 2.Bondarenko et al. BMC Cancer 2013, 13:386

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος.

Κ.Α.Κ  
Teva B.V.,  
Swensveg 5,  
2031 GA, Haarlem,  
Ολλανδία.

**innovis**  
Future health today

Συν-προώθηση:

**INNOVIS PHARMA A.E.B.E.**  
Λ. Κηφισίας 44, 15125 Μαρούσι Αττικής  
Τ: 2162005600, Φ: 2106664804  
[www.innovispharma.gr](http://www.innovispharma.gr)



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Lonquex 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 6 mg ληπεγκφυλαστίνης\* σε διάλυμα 0,6 ml. Κάθε ml του ενέσιμου διαλύματος περιέχει 10 mg ληπεγκφυλαστίνης. Η δραστική ουσία είναι ένα ομοιοπολικό σύστημα της φιλγραστίνης\*\* με μεθυλο-πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) μέσα ενός υδατανθρακικού συνδέτη. \*Αυτό βασίζεται στην περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες μόνο. Η συγκέντρωσή του είναι 20,9 mg/ml (δηλ. 12,6 mg ανά ml) προγεμισμένη σύριγγα ενώ συμπεριλαμβάνει το τμήμα PEG και ο υδατανθρακικός συνδέτης. \*\*Η φιλγραστίνη (ανασυνδυασμένο μεβουονολικό ανθρώπινο παράγοντας διέγερσης αποικιακών κοκκοκυττάρων (G-CSF)) παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* μέσω γενεολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα μιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1. **Εξόχως με γνωστή δράση** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg σορβιτόλης. **Νάτριο.** Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ενέσιμο). Διαλύει, άχρωμο διακίτριμο. 4. **ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Lonquex ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήθεια (με την εξαίρεση της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας και των μελοδισπλάστικων συνδρόμων). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με το Lonquex πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό/εμπειροσύνη στην ογκολογία ή τη αιματολογία. **Δοσολογία** Μία δόση των 6 mg ληπεγκφυλαστίνης (μία εφάπαξ προγεμισμένη σύριγγα Lonquex) συνιστάται για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη περίπου 24 ώρες μετά την κυταροτοξική χημειοθεραπεία. **Ειδικό πληθυσμό Ηλικιωμένοι ασθενείς** Στις κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία όσον αφορά τα προφίλ αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας της ληπεγκφυλαστίνης. Συνεπώς, δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς. **Ασθενείς με νεφρική διαλειτουργία** Τα παρόντα δεδομένα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Ασθενείς με ηπατική διαλειτουργία** Τα παρόντα δεδομένα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Παιδιατρική πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. **Τρόπος χορήγησης** Το διάλυμα ενίεται υποδόρια (SC). Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στην κοιλιακή χώρα, στο θραχικό ή στο μηρό. Η αυτοχορήγηση του Lonquex πρέπει να διενεργείται μόνο από ασθενείς που διαθέτουν την κατάλληλη παρακίνηση, επαρκή εκπαίδευση και πρόσβαση στις συμβουλές ειδικού. Η πρώτη ενέση πρέπει να διενεργείται υπό άμεση επίβλεψη. Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εξόχως που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Κληληστικότητα** Για τη βελτίωση της γενήλασησότητας, η εμπροχική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενούς. **Γενικά** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων. Το Lonquex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση της δόσης της κυταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθιερωμένα δοσολογικά σχήματα. **Αλληλεγκνές αντδράσεις και ανοσοαπόκρίση** Ασθενείς με υπερευαίσθησία στον G-CSF ή παράγωγα διεγερτικού επίσης τον κίνδυνο αντδράσεων υπερευαίσθησης στη ληπεγκφυλαστίνη λόγω πιθανής διαταρασμένης αντδραστικότητας. Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με ληπεγκφυλαστίνη σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του κινδύνου διαταρασμένης αντδράσης. Τα περισσότερα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα προκαλούν κάποιο επίπεδο απάντησης με αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Αυτή η απάντηση με αντισώματα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή σε απόλυτη της αποτελεσματικότητα. Εάν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντδράσης, θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία με στενή παρακολούθηση του ασθενούς επί αρκετές ημέρες. **Αιμοπαικτικό σύστημα** Η θεραπεία με ληπεγκφυλαστίνη δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία προκαλούμενες από μελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Η ληπεγκφυλαστίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει αναστρέψιμη θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ειδικά μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη χορήγηση μερζομεινών ή συνδυασμένων χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. Ενδέχεται να παρουσιάζεται λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν άμεσα στη λευκοκυττάρωση. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι συμβατή με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ληπεγκφυλαστίνης. Μέτρηση του WBC πρέπει να διενεργείται σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω των κλινικών επιδράσεων της ληπεγκφυλαστίνης και της πιθανότητας για λευκοκυττάρωση. Εάν οι μετρήσεις του WBC υπερβούν τα 50 x 10<sup>9</sup>/ml μετά το αναμενόμενο ναδίρ, η ληπεγκφυλαστίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως. Αιζμένη αιμοπαικτική δραστηριότητα του μυελού των οστών σε απάντηση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει συσχετιστεί με παροδικά θετικά ευρήματα στην απεικόνιση οστών. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της απεικόνισης οστών. **Ασθενείς με μυελογενή λευχαιμία ή μελοδισπλάστικό σύνδρομο** Ο διεργαστικός παράγοντας αποικιακών κοκκοκυττάρων μπορεί να προδράσει την αύξηση των μυελοειδών κυττάρων και ορισμένων μη-μυελοειδών κυττάρων *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μελοδισπλάστικό σύνδρομο ή δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ειδικά μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται για τη διάρκεια της διάγνωσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία. **Σπληνικές ανεπιθύμητες ενέργειες** Γενικά ασυμπτωματικές περιπτώσεις σπληνομεγαλίας έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ληπεγκφυλαστίνης (βλ. παράγραφο 4.8) και όχι συχνές περιπτώσεις ρήξης σπλήνων, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF ή παραγώνων (βλ. παράγραφο 4.8). Το μέγεθος του σπλήνα πρέπει επομένως να παρακολουθείται προεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διάγνωσης ρήξης σπλήνων σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα ή πόνο στην άκρη του ώμου. **Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάχυση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ληπεγκφυλαστίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η έναρξη πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικές ενδείξεις πνευμονικών διηθήσεων και επίδειξη της πνευμονίας λειτουργίας μαζί με αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων μπορεί να αποτελούν προκαταρκτικά σημεία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.8). Σε τέτοιες περιπτώσεις, το Lonquex πρέπει να διακοπεί κατά την κρίση του γιατρού και να χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή. **Αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση G-CSF ή παραγώνων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοκυτταίνια, οίδημα και αιμοσφαινεκρόση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την τυπική συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγνση για εντατική φροντίδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχει αναφερθεί αρθρίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκρινόπαθους ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αρθρίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με

απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία** δρεπανοκυτταρική αναιμία έχει συσχετιστεί με τη χρήση G-CSF ή παραγώνων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γιατροί θα πρέπει επομένως να είναι προεκτικά κατά τη χορήγηση του Lonquex σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, να παρακολουθούν τις κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τα εργαστηριακά αποτελέσματα και να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή συσχέτιση της ληπεγκφυλαστίνης με τη διάγνωση του σπλήνα και την αγγειοσπαστική κρίση. **Υποκαλιμία** Ενδέχεται να παρουσιάζεται υποκαλιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποκαλιμίας λόγω υποκείμενης νόσου ή συγχρηγούμενων φαρμάκων, συνιστάται η προεκτική παρακολούθηση του επιπέδου καλίου ορού και η υποκατάσταση καλίου εάν είναι απαραίτητο. **Σπειραματονεφροπάθεια** Έχει αναφερθεί σπειραματονεφροπάθεια σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίνη, λενογροστίνη ή ληπεγκφυλαστίνη. Γενικά, τα συμβατά σπειραματονεφροπάθεια επιπλάθουν μετά τη μείωση της δόσης ή την απόσυρση της φιλγραστίνης, της λενογροστίνης ή της ληπεγκφυλαστίνης. Συνιστάται παρακολούθηση μέσω ανάλυσης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8). **Εξόχως με γνωστή δράση** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεγκνές με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεγκνότητας** Λόγω της πιθανής ευαισθησίας των ταχέως διασπώμενων μελοδισπλάστικων κυττάρων στην κυταροτοξική χημειοθεραπεία, το Lonquex πρέπει να χορηγείται περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της κυταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η συγχρηγηση της ληπεγκφυλαστίνης με οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς. Σε μοντέλα με ζώα, η συγχρηγηση G-CSF και 5-φθοροουρακίλης (5-FU) ή άλλων αντινεοπλαστικών έχει καταδείξει ότι ενισχύει τη μελοκαταστολή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία σχετιζόμενη με καθυστερημένη μελοκαταστολή, π.χ. ντροσουρίνη. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με λίθο, το οποίο επίσης προάγει την απειλευρωτική ουδετεροφιλία, δεν έχει διερευνηθεί ειδικά. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι μια τέτοια αλληλεπιδράση μπορεί να είναι επιβλαβής.

**4.6 Γνωμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κίνδυνος** Είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της ληπεγκφυλαστίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες με ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε πρωτότυπο μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφευχθεί η χρήση του Lonquex κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν η ληπεγκφυλαστίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Lonquex. **Γνωμότητα** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Μελέτες με ζώα με τον G-CSF και παράγωγα δεν αποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις στη γωμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Lonquex δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνολο των προφίλ ασφάλειας** Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυοσκελετικός πόνος και ναυτία. Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση G-CSF ή παραγώνων (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Η ασφάλεια της ληπεγκφυλαστίνης αξιολογήθηκε με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που συμπεριελάβαν 506 ασθενείς και 76 υγιείς εθελοντές που έλαβαν ληπεγκφυλαστίνη τουλάχιστον μία φορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν παρακάτω στον πίνακα 1 ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι κατηγορίες συχότητας εμφάνισης καθορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη ομόσημο: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα δεδομένα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες</u>		
<u>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</u>	<u>Συχνότητα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>
<u>Διαταραχές του αιμοπαικτικού συστήματος</u>	Συχνές	Θρομβοπενία*
	Όχι συχνές	Λευκοκυτταρική*, Σπληνομεγαλία*
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαίσθησης*
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Συχνές	Υποκαλιμία*
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	Συχνές	Κεφαλαλγία
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	Μη γνωστές	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών*, αρθρίτιδα*
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	Συχνές	Αιμόπτυση
	Όχι συχνές	Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες*, πνευμονική αμορρογία
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	Πολύ συχνές	Ναυτία*
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>	Συχνές	Δερματικές αντιδράσεις*
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u>	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος*
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Συχνές	Θωρακικό άλγος
<u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>	Όχι συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος*, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος*

\*Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** Έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική (βλ. παράγραφο 4.4) Ενδέχεται να παρουσιάζονται αντιδράσεις υπερευαίσθησης, όπως δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, αγγειοοίδημα και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί υποκαλιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Ναυτία παρατηρήθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάχυση πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτές οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονική ίνωση, αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS (βλ. παράγραφο 4.4). Ενδέχεται να παρουσιάζονται δερματικές αντιδράσεις, όπως ερυθρότητα και εξάνθημα. Ενδέχεται να παρουσιάζονται αντιδράσεις της θέσης ένεσης, όπως οκλήρωση της θέσης ένεσης και πόνος της θέσης ένεσης. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων μυοσκελετικών πόνων, όπως οστικό πόνο και μυαλγία. Ο μυοσκελετικός πόνος είναι γενικά ήπιος έως μέτριος σοβαρότητας, παροδικός και μπορεί να ελεγχθεί με τυπικά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρού μυοσκελετικού πόνου

(κυρίως οστικές πόνος και οσφυαλγία), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν σε νοσηλεία σε νοσοκομείο. Ενδέχεται να παρουσιαστούν αναρρώσεις, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γαλακτικής αφιδρογόνασης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδόσεις. Οι αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γαλακτικής αφιδρογόνασης κατά πάσα πιθανότητα προέρχονται από την αύξηση των ουδετεροφίλων. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην έχουν παρατηρηθεί ακόμα με τη λιπεγκφυλαραστίνη, αλλά είναι γενικά αποδοκίμο ότι αποδίδονται στον G-CSF και παράγωγα: **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** - Ρήξη σπλήνης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.4) - Κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4) **Αγγειακές διαταραχές** - Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών Περιαστικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί στο περικριτικό περιβάλλον με την χρήση G-CSF ή παράγωγων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σπληνία, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. παράγραφο 4.4). - Αορτίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** - Όξεια εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet) - Δερματική αγγειίτιδα **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** - Σπειραματονεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης 1 σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών (βλ. παράγραφο 5.1), η οποία δεν κατέδειξε διαφορά στο προφίλ ασφαλείας της λιπεγκφυλαραστίνης στα παιδιά σε σύγκριση με εκείνο στους ενήλικες. - Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οσφυαλγία, οστικές πόνος και αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων (1 συμβάν από το καθένα). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία με τη λιπεγκφυλαραστίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μετρήσεις WBC και αιματοπίνακα πρέπει να διενεργούνται σε τακτική βάση και το μέγεθος του σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανασοδιενεργικά, παράγοντες διέγερσης αποκαίν, κωδικός ATC: L03AA14 **Μηχανισμός δράσης** Η λιπεγκφυλαραστίνη είναι ένα ομοιοπολικό σιζενίμιο της φυλαραστίνης με ένα μόριο μεσοβου-πολυαυθαενογλυκόλης (PEG) μέσο ενός υδατανθρακικού συνδέτη που αποτελείται από γλυκίνη, N-ακετυλουραμινικό οξύ ή N-ακετυλογλαυκόαμινη. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 39 kDa από την οποία το τμήμα πρωτεΐνης αποτελεί περίπου το 48 %. Ο ανθράκωτος G-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την παραγωγή και απελευθέρωση λειτουργικών ουδετεροφίλων από το μυελό των οστών. Η φυλαραστίνη είναι ένας μη-γλυκοζυλιωμένος ανασυνδυασμένος μεθειονιλικός ανθρώπινος G-CSF. Η λιπεγκφυλαραστίνη είναι μια μορφή παρατεταμένης διάρκειας της φυλαραστίνης λόγω της μειωμένης νεφρικής κθάρασης. Η λιπεγκφυλαραστίνη συνδέεται στον υποδοχέα του ανθρώπινου G-CSF όπως η φυλαραστίνη και η πεγκφυλαραστίνη. **Φαρμακοδυναμικές επιδόσεις** Η λιπεγκφυλαραστίνη και η φυλαραστίνη προκάλεσαν μια έντονη αύξηση στον αριθμό ουδετεροφίλων περιφερικού αίματος εντός 24 ωρών, με μικρές αυξήσεις μονοκυττάρων ή/και λεμφοκυττάρων. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το τμήμα G-CSF της λιπεγκφυλαραστίνης προσδίδει την αναμενόμενη δραστηριότητα αυτού του αυξητικού παράγοντα: διέγερση του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, διαφοροποίηση σε ώριμα κύτταρα και απελευθέρωση στο περιφερικό αίμα. Αυτή η επίδραση περιλαμβάνει όχι μόνο τη γενεαλογία ουδετεροφίλων αλλά επεκτείνεται σε άλλα προγονικά κύτταρα μιας γενεαλογίας ή πολλαπλών γενεαλογιών και πολυδύναμη αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα. Ο G-CSF επίσης αυξάνει την αντιβιακτική δραστηριότητα των ουδετεροφίλων συμπεριλαμβανομένης της φαγοκυττάρωσης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Δοσολογία της λιπεγκφυλαραστίνης μια φορά ανά κύκλο διερευνήθηκε σε δύο βασικές τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Η πρώτη βασική (φάσης III) κλινική μελέτη XM22-03 ήταν μια ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη σε 202 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταθίου II-IV που έλαβαν έως 4 κύκλους χημειοθεραπείας που περιλάμβανε δοξορουβικίνη και δοσεταξέλ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης ή 6 mg πεγκφυλαραστίνης. Η μελέτη κατέδειξε μη-κατωριότητα της δόσης 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης ως προς τη δόση 6 mg πεγκφυλαραστίνης για το κύριο τελικό σημείο, διάρκεια σοβαρής ουδεροπενίας (ΔΣΟ), στον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας (βλ. πίνακα 2).

**Πίνακας 2: ΔΣΟ, σοβαρή ουδεροπενία (ΣΟ) και εμπύρετη ουδεροπενία (ΕΟ) στον κύκλο 1 της μελέτης XM22-03 (πληθυσμός με ΠΓΘ)**

	Πεγκφυλαραστίνη 6 mg (n = 101)	Λιπεγκφυλαραστίνη 6 mg (n = 101)
ΔΣΟ		
Μέση ± ΤΑ (ημ.)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Μέση Δ ΕΤ		-0,186
95 % ΔΕ		-0,461 έως 0,089
ΣΟ		
Επίπτωση (%)	51,5	43,6
ΕΟ		
Επίπτωση (%)	3,0	1,0

ΠΓΘ = πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς)  
 ΤΑ = τυπική απόκλιση  
 ημ. = ημέρες  
 ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης  
 Μέση Δ ΕΤ (μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων για λιπεγκφυλαραστίνη – πεγκφυλαραστίνη) και ΔΕ από πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Poisson

Η δεύτερη βασική (φάσης III) κλινική μελέτη XM22-04 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 375 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας που περιλάμβανε σισπλατίνη και ετοποσίδη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης είτε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Όταν ολοκληρώθηκε η κύρια μελέτη, η επίπτωση του θανάτου ήταν 7,2 % (εικονικό φάρμακο) και 12,5 % (6 mg λιπεγκφυλαραστίνης) αν και μετά από την περίοδο παρακολούθησης 360 ημερών, η συνολική επίπτωση του θανάτου ήταν παρόμοια μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της λιπεγκφυλαραστίνης (44,8 % και 44,0 %, πληθυσμός ασφαλείας).

<b>Πίνακας 3: ΔΣΟ, ΣΟ και ΕΟ στον κύκλο 1 της μελέτης XM22-04 (πληθυσμός με ΠΓΘ)</b>		
	Εικονικό φάρμακο (n = 125)	Λιπεγκφυλαραστίνη 6 mg (n = 250)
ΕΟ		
Επίπτωση (%)	5,6	2,4
95 % ΔΕ		0,121 έως 1,260
Τιμή p		0,1151
ΔΣΟ		
Μέση ± ΤΑ (ημ.)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Μέση Δ ΕΤ		-1,661
95 % ΔΕ		-2,089 έως -1,232
Τιμή p		< 0,0001
ΣΟ		
Επίπτωση (%)	59,2	32,1
Λόγος πιθανοτήτων		0,325
95 % ΔΕ		0,206 έως 0,512
Τιμή p		< 0,0001

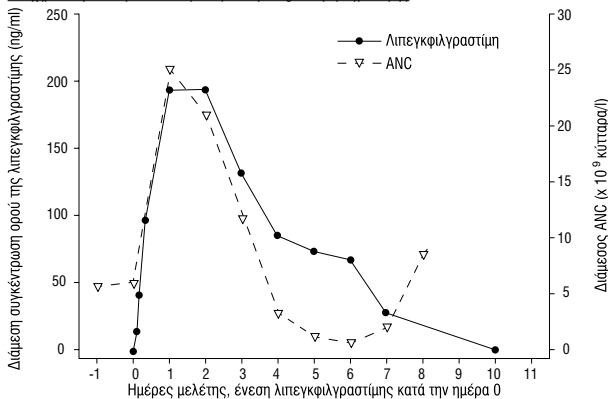
Μέση Δ ΕΤ (μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων για λιπεγκφυλαραστίνη – εικονικό φάρμακο), ΔΕ και τιμή p από πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Poisson  
 Λόγος πιθανοτήτων (λιπεγκφυλαραστίνη / εικονικό φάρμακο), ΔΕ και τιμή p από πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης

Μια μετρητική μελέτη ασφαλείας XM22-ONC-40041 διενεργήθηκε για τη συλλογή δεδομένων εξελέτης της νόσου και θνησιμότητας σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδη ή μη πλακώδη καρκίνο του πνεύμονα οι οποίοι έλαβαν λιπεγκφυλαραστίνη επιπρόσθετα στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εξελέτης της νόσου ή θανάτου με τη λιπεγκφυλαραστίνη. **Ανοσογονότητα** Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των αντιωακτίνων έναντι του φαρμάκου σε 579 ασθενείς και υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με λιπεγκφυλαραστίνη, 188 ασθενείς και υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με πεγκφυλαραστίνη και 121 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ειδικά για το φάρμακο αντι σώματα που εμφανίστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας ανευχθηκαν στο 0,86 % των ατόμων που έλαβαν λιπεγκφυλαραστίνη, στο 1,06 % των ατόμων που έλαβαν πεγκφυλαραστίνη και στο 1,65 % των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της λιπεγκφυλαραστίνης. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lonquex σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της επαγωγής από χημειοθεραπεία ουδεροπενίας και στην πρόληψη της επαγωγής από χημειοθεραπεία εμπύρετης ουδεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Σε μια μελέτη φάσης 1 σε 21 παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 16 ετών με οικογενειακό όγκο Ewing ή ραβδομυοσάρκωμα, η λιπεγκφυλαραστίνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ υποδόρια δόση των 100 mg/kg (έως μέγιστο 6 mg, η οποία είναι η σταθερή δόση για τους ενήλικες) 24 ώρες μετά το τέλος της τελευταίας αγωγής χημειοθεραπείας κατά την εφδομιάση 1 της θεραπείας. Η επίπτωση ΕΟ ήταν κλιμακωμένη ανάλογα με την ηλικία (από 14,3 % έως 71,4 %), με την υψηλότερη συχνότητα στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας. Η χρήση τριών διαφορετικών σχημάτων χημειοθεραπείας, με ποικίλες μυελοκατασταλτικές επιδόσεις και ηλικιακές κατανομές, περιπλέκε τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των ηλικιακών ομάδων (βλ. παράγραφο 4.2).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** **Γενικά** Υγιείς εθελοντές Σε 3 μελέτες (XM22-01, XM22-05, XM22-06) σε υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα επιτεύχθηκε μετά από διάμεσο 30 έως 36 ώρων και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμάνθηκε κατά μέσο όρο από περίπου 32 έως 62 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης. Μετά από υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης σε τρεις διαφορετικές θέσεις (βραχίονας, κοιλιακή χώρα και μηρός) σε υγιείς εθελοντές, η βιοδιαθεσιμότητα (μέγιστη συγκέντρωση και περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC]) ήταν χαμηλότερη μετά από υποδόρια ένεση στο μηρό σε σύγκριση με υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα και στο βραχίονα. Σε αυτήν την περιορισμένη μελέτη XM22-06, η βιοδιαθεσιμότητα της λιπεγκφυλαραστίνης και οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των θέσεων ένεσης ήταν υψηλότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Παρόλ' αυτά, οι φαρμακοδυναμικές επιδόσεις ήταν παρόμοιες και ανεξάρτητες από το φύλο και τη θέση ένεσης. **Μεταβολισμός** Η λιπεγκφυλαραστίνη μεταβολίζεται μέσω ενδοκυτταρικής ή εξωκυτταρικής αποικοδόμησης από πρωτεολυτικά ένζυμα. Η λιπεγκφυλαραστίνη εσωτερικοποιείται από τα ουδετερόφιλα (μη γραμμική διασπασία) και στη συνέχεια αποικοδομείται εντός του κυττάρου από ενδογενή πρωτεολυτικά ένζυμα. Η γραμμική οδός οφείλεται ενδεχομένως στην εξωκυτταρική αποικοδόμηση των πρωτεϊνών από την ελασάση των ουδετεροφίλων και άλλες πρωτεάσες πλάσματος. **Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων** Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η λιπεγκφυλαραστίνη έχει μικρές ή όχι φάσεις ή μεταλαβόμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα επιδόσεις στη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4/5. Συνεπώς, η λιπεγκφυλαραστίνη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει το μεταβολισμό μέσω των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450. **Ειδικά πληθυσμιαία** **Ασθενείς με καρκίνο** Σε 2 μελέτες (XM22-02 και XM22-03) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν χημειοθεραπεία που περιλάμβανε δοξορουβικίνη και δοσεταξέλ, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα των 227 και 262 ng/ml επιτεύχθηκαν μετά από διάμεσους χρόνους μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση ( $t_{max}$ ) 44 και 48 ωρών. Οι μέσοι τελικοί ημίσειας ζωής ήταν περίπου 29 και 31 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας. Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης κατά τη διάρκεια του τέταρτου κύκλου, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα ήταν χαμηλότερες από τις παρατηρούμενες στον πρώτο κύκλο (μέσες τιμές 77 και 111 ng/ml) και επιτεύχθηκαν μετά από διάμεσο  $t_{max}$  8 ωρών. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής στον τέταρτο κύκλο ήταν περίπου 39 και 42 ώρες.

Σε μια μελέτη (XM22-04) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που λάμβαναν χημειοθεραπεία που περιλάμβανε σισπλατίνη και ετοποσίδη, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα των 317 ng/ml επιτεύχθηκε μετά από διάμεσο  $t_{max}$  24 ωρών και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 28 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας. Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφυλαραστίνης κατά τη διάρκεια του τέταρτου κύκλου, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα των 149 ng/ml επιτεύχθηκε μετά από διάμεσο  $t_{max}$  8 ωρών και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 34 ώρες. Η λιπεγκφυλαραστίνη φαίνεται ότι αποβάλλεται κυρίως μέσω κθάρασης μελαβοζόμενης από ουδετερόφιλα, η οποία γίνεται κορεσμένη σε υψηλότερες δόσεις. Όπως συνάδει με έναν αυτορρυθμιστικό μηχανισμό κθάρασης, η συγκέντρωση στον όρο της λιπεγκφυλαραστίνης μειώνεται βραδώς κατά τη διάρκεια του επόμενου από χημειοθεραπεία παρόμοιο ναβίρ ουδετεροφίλων και ταχέως κατά την επακόλουθη έναρξη της ανάκαμψης των ουδετεροφίλων (βλ. σχήμα 1).

Σχήμα 1: Προφίλ της διάμεσης συγκέντρωσης ορού της λιπεγκφυλγραστίνης και διάμεσης ANC σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία μετά από εφάπαξ ένεση 6 mg λιπεγκφυλγραστίνης



Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία λόγω του μεσολαβούμενου από ουδετερόφιλα μηχανισμού καθάρσης, η φαρμακοκινητική της λιπεγκφυλγραστίνης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ηλικιωμένοι ασθενείς Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της λιπεγκφυλγραστίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς (65-74 ετών) είναι παρόμοια με εκείνη σε νεότερους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Παιδιατρικός πληθυσμός Σε μια μελέτη φάσης 1 (βλ. παράγραφο 5.1), με χρήση 10 mg/ml διαλύματος για υποδόρια ένεση που αναπτύχθηκε ειδικά για τις παιδιατρικές μελέτες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα ( $C_{max}$ ) ήταν 243 ng/ml στην ομάδα 2 έως <6 ετών, 255 ng/ml στην ομάδα 6 έως <12 ετών και 224 ng/ml στην ομάδα 12 έως <18 ετών μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100  $\mu$ g/kg (μέγιστο 6 mg) λιπεγκφυλγραστίνης με τον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επετεύχθησαν μετά από διάμεσο χρόνο ( $t_{max}$ ) 23,9 ωρών, 30,0 ωρών και 95,8 ωρών, αντίστοιχα. Βλ. παράγραφο 4.2. Υπέρβαραι ασθενείς Παρατηρήθηκε μια τάση προς μείωση της έκθεσης της λιπεγκφυλγραστίνης με το αυξημένο βάρος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες φαρμακοδυναμικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με μεγάλο βάρος (> 95 κιλά). Επακόλουθη μείωση της αποτελεσματικότητας σε αυτούς τους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί με τα τρέχοντα δεδομένα. 5.3

**Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, και τοπικής ανοχής. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε κουνέλια, αυξημένη επίπτωση μετεμφυτευματικής απώλειας και αποβολής παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις λιπεγκφυλγραστίνης, πιθανώς λόγω υπερβολικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης ειδικής για τα κουνέλια. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η λιπεγκφυλγραστίνη είναι τερατογόνος. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με τα αποτελέσματα από τον G-CSF και παράγωγα. Δημοσιευμένες πληροφορίες σχετικά με τον G-CSF και παράγωγα επίσης δεν αποκαλύπτουν κανένα στοιχείο που να αποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους ή προ-/μεταγεννητικές επιδράσεις άλλες από εκείνες που σχετίζονται με τοξικότητα για τη μητέρα. Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η φυλγραστίνη και η πεγκφυλγραστίνη μπορούν να μεταφερθούν σε χαμηλά επίπεδα στον πλακούντα στους αρουραίους, αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη λιπεγκφυλγραστίνη. Το κατά πόσον αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστό. 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΩΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Παγόμορφο οξικό οξύ, Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), Σορβιτόλη (E420), Πολυσορβικό 20, Ύδρω για ένεση 6.2 Ασυμβατότητες Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. 6.3 Διάρκεια ζωής 2 χρόνια 6.4 Ιδιαιτέρως προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτεί από το φως. Το Lonquex μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να φυλαχθεί σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C για μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως και 3 ημερών. Αφού απομακρυνθεί από το ψυγείο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός αυτής της περιόδου ή να απορριφθεί. 6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή

Προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης εμβόλου [βρωμοβουτυλικό ελαστικό επικαλυμμένο με πολυ(αιθυλένιο-συν-τετραφθοροαιθυλένιο)] και στερεωμένη βελόνη σύριγγας (ανοξείδωτος χάλυβας, 29G [0,34 mm] ή 27G [0,4 mm] x 0,5 inch [12,7 mm]). Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,6 ml διαλύματος. Μεγέθη συσκευασίας 1 προγεμισμένης σύριγγας με ή χωρίς διάταξη ασφαλείας (η οποία αποτρέπει τον τραυματισμό από τρίτημα με τη βελόνη και την επαναχρησιμοποίηση). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. 6.6 Ιδιαιτέρως προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαγυή, άχρωμα διαλύματα χωρίς σωματίδια. Το διάλυμα πρέπει να αφήνεται να φθάσει σε ανεκτή θερμοκρασία (15°C - 25°C) για ένεση. Η έντονη ανατάραξη πρέπει να αποφεύγεται. Η υπερβολική ανατάραξη μπορεί να προκαλέσει συσσωμάτωση της λιπεγκφυλγραστίνης, καθιστώντας την βιολογικά ανενεργή. Το Lonquex δεν περιέχει κανένα συντηρητικό. Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, οι σύριγγες του Lonquex προορίζονται μόνο για μία χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Ολλανδία 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/13/856/001, EU/1/13/856/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2013. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Μαΐου 2018. 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 25 Ιουλίου 2019. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (Δελτίο τιμών 25/02/2021): 639,65 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την <strong>ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ</strong>



**IF SHE  
RESPONDS  
TO CHEMOTHERAPY**

**YOU  
RESPOND  
WITH ZEJULA<sup>1</sup>**



**ZEJULA IS NOW  
APPROVED  
IN FIRST-LINE  
MAINTENANCE<sup>1</sup>**

Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for *all* first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.<sup>1-3</sup>



Find out more at <https://gskpro.com/en-gr/deeplink/zejula-prima/zejula-overview/>

**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.<sup>1</sup>**

**Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001). **HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001). PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1,4</sup>

**ZEJULA (niraparib) 100 mg hard capsules Safety Information**

Testing complete blood counts weekly for the first month, followed by monthly monitoring for the next 10 months of treatment and periodically after this time is recommended to monitor for clinically significant changes in any haematologic parameter during treatment. Blood pressure should be monitored at least weekly for two months, monitored monthly afterwards for the first year and periodically thereafter. Adverse reactions of all grades occurring in ≥10% of the 851 patients receiving Zejula monotherapy in the pooled PRIMA (either 200 mg or 300 mg starting dose) and NOVA trials were nausea, anaemia, thrombocytopenia, fatigue, constipation, vomiting, headache, insomnia, platelet count decreased, neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, diarrhoea, dyspnoea, hypertension, asthenia, dizziness, neutrophil count decreased, cough, arthralgia, back pain, white blood cell count decreased, and hot flush. The most common serious adverse reactions > 1% (treatment-emergent frequencies) were thrombocytopenia and anaemia.

**Abbreviations:** **CI**, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRd**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival.

**References:** **1.** ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. March 2021. **2.** Olaparib. Summary of Product Characteristics. 2020. **3.** Rucaparib. Summary of Product Characteristics. 2019. **4.** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al.; for the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402.

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 εταιρειών GSK.

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

PM-GR-NRP-JRNA-210001, Ισχύς 04/2021 - 04/2022

**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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ζεζλιμα 100 mg σκληρά καψάκια

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Σκληρό καψάκιο (καψάκιο). Σκληρό καψάκιο περίπου 22 mm x 8 mm. Λευκό σώμα φέρουν τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρού χρώματος καπάκι φέρουν τη σήμανση «Niraparib» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Ζεζλιμα ενδείκνυται: • για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτονίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη. • για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευσταθία στην πλατίνη υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορσώδη επιθηλιακό καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτονίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με Ζεζλιμα 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 Ζεζλιμα είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , η συνιστώμενη αρχική δόση του Ζεζλιμα 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 ενθαρρύνονται 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 εξέλιξης 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 αναρτήσει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχιστεί 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 εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζλιμα. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζλιμα.

**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 Ζεζλιμα θα πρέπει να διακόπτεται.

**Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Μη αιματολογικές CΤCAE* $\geq$ 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 Ζεζλιμα διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Ζεζλιμα σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Δεύτερη εκδήλωση: • Το Ζεζλιμα διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Ζεζλιμα σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
CΤCAE $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Ζεζλιμα 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

\*CΤCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

**Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη θεραπεία με Ζεζλιμα έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά 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 αυξητικό παράγοντα	• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\mu\text{L}$ , θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμοραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. • Επανεναρξη του Ζεζλιμα σε μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	Πρώτη εκδήλωση: • Διακοπή του Ζεζλιμα 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 Ζεζλιμα στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση. • Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75.000/\mu\text{L}$ οποτεδήποτε, επανεναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	Δεύτερη εκδήλωση: • Διακοπή του Ζεζλιμα 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 Ζεζλιμα σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζλιμα 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 $< 8$ g/dL	• Διακοπή του Ζεζλιμα 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 $\geq 9$ g/dL. • Επανεναρξη του Ζεζλιμα σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Ζεζλιμα 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 οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)	• Τερματίζεται μόνιμα το Ζεζλιμα.

**Θεραπεία συντήρησης του 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 συχνότητα εμφάνισης 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 ( $\geq 65$  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 νιραπαρίμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασούνονται ή να θρυμματίζονται. Το Ζεζλιμα μπορεί να λαμβάνεται είτε με τροφή είτε χωρίς. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστηρική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις κατά τη χρήση: Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λαμβάναν θεραπεία με Ζεζλιμα (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται εξεταστεί πλήρως αιμοδιαγράμματος 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 οποίες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριά μορφή εμμένουσα αιματολογικά τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυταροπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει 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/όξεια μυελογενής λευκαμία:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/όξειας μυελογενής λευκαμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγχειρητικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτύξει ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαίνεται από 0,5 έως 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις είναι χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλάτινας και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούστες ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές από τις ασθενείς είναι ιστορικά δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. **Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερασπαστικής κρίσης:** Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερασπαστικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπόγραφα υπέρταση θα πρέπει να ελεγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη διάρκεια της 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 κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν 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), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ημερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε 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 υπερασπαστικής κρίσης ή εάν ιατρικώς σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. **Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Έγκεφαλοπάθειας (PRES):** Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Έγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητική συντονισμού (MRI). Σε περίπτωση PRES, η συνιστάει η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή. **Κύηση/αντισύλληψη:** Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε 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. **Λακτόζη:** Τα σκληρά κακάδια Zejula περιέχουν μονοδισκίο λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάεσης στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **Ταξινόμηση [E 102]:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρταρώδη [E 102], η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:** Ο συνδυασμός νιραπαρίτης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιραπαρίτη σε συνδυασμό με κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα τοξικοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην νιραπαρίτη:** Η νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστέρας (CE) και των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT) *in vivo*. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της νιραπαρίτης 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. προκεκδοίλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή επάγουν το ένζυμο CYP (π.χ. ριμπαβίρη, καρβαμαζεπίνη και φαινοϋτίνη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη 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 απίθανος. 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. αμιοδρόνη, βεραπαμίνη) ή την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. σερμιπρενίλη, βελτασπορίνη και ελτρομοβοτάνη). Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα της αντλής εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυκαρκινική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεϊνικός μεταβολίτης M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα εδράνου φαρμάκων και τοξίνων των (MATE 1) ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο. **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα μεταφορέων πηκτικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του πολλαπλίου 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. γεμιφροπρίλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. νιλοταζεκρόβιλη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη 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. προβεκνιδόλη) ή OAT3 (π.χ. προβεκνιδόλη, δικλοφανακίνη), ή OCT2 (π.χ. σιμετιδίνη, κινιδίνη). **Επίδραση της νιραπαρίτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας των οποίων ενζύμων CYP μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Ακόμη κι αν και δεν αναμένεται η οποία αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυναμικότητα αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει ελεγχθεί σε σχετισμένες συγκεντρώσεις της νιραπαρίτης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κικλοσπορίνη, τακρόλιμους, αφεντανίλη, εργολοτρίνη, πιμοζίδη, κοκεταπίνη και αλοπυραζόλη). **Αναστολή των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGTs):** Η νιραπαρίτη δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισομερών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίτη είναι ελάχιστη. **Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίτη επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροτινιρόλη). **Αναστολή των μεταφορέων εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC<sub>50</sub> = 161 μM και 5,8 μM, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορέων εκροής, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (ριπονεκτάνη, ρουβασοστατίνη, σιμαβαστίνη, ατορβαστατίνη και μεθορεξάτη). Η νιραπαρίτη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC<sub>50</sub> 0,18 μM και ≤ 0,14 μM, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχρησιμοποιμένων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μετροπρίλη). Ο κύριος πρωτεϊνικός μεταβολίτης M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. **Αναστολή μεταφορέων πηκτικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολλαπλίου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC<sub>50</sub> = 34,4 μM. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετροφρομίνη. **Αναστολή μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη 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 δεν πρέπει να μόνον έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula. **Κύηση:** Δεν διατίθενται οι ίδιοι περιορισμοί τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένης και τετατομένων ενεργειών και ενεργιών θανατηφόρων για το έμβryo, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός ανενδεδεικνται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιότητα:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε επίλυες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων:** Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. **4.8 Ανειθιμικές ενέργειες: Περιήληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι ανειθιμικές ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών του σημειώθηκαν σε ≥ 10% των 851 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (σχετική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκολία, έμετος, κεφαλαλγία, αυτία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξάψεις. Οι πιο συχνές σοβαρές ανειθιμικές ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναμία. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προοριστεί με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Ο συχνότερος εκδηλωτής των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

**Πίνακας 4: Ανειθιμικές 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 <sup>a</sup>	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE <sup>a</sup>
Λοιμώξεις και παρυσπώσεις	<b>Πολύ συχνές:</b> Λοίμωξη του ουροποιητικού. <b>Συχνές:</b> Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	<b>Οχι συχνές:</b> Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Θρομβοπενία, αναμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία. <b>Οχι συχνές:</b> Πανκυταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία	<b>Πολύ συχνές:</b> Θρομβοπενία, αναμία, ουδετεροπενία. <b>Συχνές:</b> Λευκοπενία. <b>Οχι συχνές:</b> Πανκυταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Συχνές:</b> Υπερευαισθησία <sup>d</sup>	<b>Οχι συχνές:</b> Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης	<b>Πολύ συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη. <b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία	<b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία. <b>Οχι συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αϋπνία. <b>Συχνές:</b> Άγχος, κατάθλιψη. <b>Οχι συχνές:</b> Συγχυτική κατάσταση	<b>Οχι συχνές:</b> Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση



Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Κεφαλαλγία, ζάλη. <b>Συχνές:</b> Δυσγευσία. <b>Σπάνιες:</b> Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)**	<b>Οχι συχνές:</b> Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αίσθημα παλμών. <b>Συχνές:</b> Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Υπέρταση. <b>Σπάνιες:</b> Υπερτασική κρίση	<b>Συχνές:</b> Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<b>Πολύ συχνές:</b> Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα. <b>Συχνές:</b> Επίσταξη. <b>Οχι συχνές:</b> Πνευμονίτιδα	<b>Οχι συχνές:</b> Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές:</b> Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία. <b>Συχνές:</b> Ερροστίτση, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	<b>Συχνές:</b> Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. <b>Οχι συχνές:</b> Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ηλροστίτση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	<b>Οχι συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<b>Πολύ συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία. <b>Συχνές:</b> Μυαλγία	<b>Οχι συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Πολύ συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση. <b>Συχνές:</b> Περιφερικό οίδημα	<b>Συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές:</b> 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	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). <b>Οχι συχνές:</b> Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

\* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανειθύμητα Συμβάντα, έκδοση 4.02. \*\* Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16. † Περιλαμβάνει υπερευαίσθησία, φαρμακική υπερευαίσθησία, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιας ή χαμηλότερης 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. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσα τους και κλινικές διαγνωσμένες ή/και εργαστηριακά εμφιστά γενικά εκδηλώθηκαν 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 Zejula είχαν τις ετής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  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 Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού  $\geq 3$  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 Zejula 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 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 Zejula 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  $180 \times 10^9/\text{L}$ , σημειώθηκε θρομβοπενία οποιοδήποτε Βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76 % και 45 % των ασθενών αντίστοιχώς. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως Βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχώς. 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 Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετέγνη αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόδιο (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13 %) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πετέχιες και αιματώδες που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν παγκυταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από  $180 \times 10^9/\text{L}$ . Περίπου το 76 % των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/\text{L}$ ) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιοδήποτε Βαθμού και το 45 % των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Παγκυταροπενία παρατηρήθηκε σε < 1 % των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. **Αναιμία:** Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula 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 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 περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιοδήποτε Βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιοδήποτε Βαθμού μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό αρμόιο με μεταγενέστερη ερυθρίνη αιμοσφαιρίνη. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών. **Ουδετεροπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula 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 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 Zejula 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 περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε Βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν 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 Zejula 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 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 Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2 % των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά 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 (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

- 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΘΟΦΟΡΙΕΣ:** 6.1 **Κατάλογος εκδόγων:** Περιεχόμενο καψακίου: Στεαρικό μαγνήσιο, Μονοδερική λακτόζη, Κέλυφος καψακίου: Διοξείδιο του τιτανίου (E 171), Ζελατίνη, Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133), Ερυθροσίνη (E 127), Ταρτραζίνη (E 102), Μελάνη εκπτώσης: Σελάκ (E 904), Προτυλονεογλυκόλη (E 1520), Υδροξείδιο του καλίου (E 525), Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), Υδροξείδιο του νατρίου (E 524), Ποβιδόνη (E 1201), Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύληση του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου:** Aclar/PVC/φύλλο αλουμινίου διάτρητο blister, μονάδων δόσης σε κοιλία των 84 × 1, 56 × 1 και 28 × 1 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
- 7. ΚΑΤΟΣΧΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverbank, 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/ΑΝΑΕΘΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 5-3-2021

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



# CABOMETYX<sup>®</sup> + NIVOLUMAB

Take control with  
the TKI+CPI combination of choice

**NEW INDICATION NEW APPROVAL**

**CABOMETYX<sup>®</sup>, in combination with Nivolumab,  
is indicated for the first-line treatment of advanced renal  
cell carcinoma in adults<sup>1</sup>**



**IPSEN MON. ΕΠΕ**

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

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

**NOW EMA APPROVED**

**CABOMETYX<sup>®</sup>**  
(cabozantinib) tablets  
**+ NIVOLUMAB**

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

# 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 καρβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καρβοζαντινίβης. 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 καρβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καρβοζαντινίβης. 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 καρβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καρβοζαντινίβης. 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**, Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**, **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**, **Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)**, Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη 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). **Ήπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)**, Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίμπη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**, Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Δοσολογία, Τα δισκία CABOMETYX και ο κάψουλας καρβοζαντινίβης δεν είναι βιοισοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τα 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 επωφελείται 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 της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (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 ανεκτής τοξικότητας 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 παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες**, **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και 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 επανένταξης 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 υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, 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 υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημειώστε: Ο βαθμός τοξικότητας συμφωνών με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επίδραση της εναλλακτικού συγχορηγούμενου 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 καρβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 έτη). Φυλή, Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). Νεφρική δυσλειτουργία, Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καρβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Ήπατική 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 καρβοζαντινίβης 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 καρβοζαντινίβης 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**, Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**, 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 γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασθεταμία, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πλάσμων-πλάσματος (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικό (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 καρβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη 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 της 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 καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καρβοζαντινίβης λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαίτηθηκαν 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 καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη

παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. **Ηπατοζικότιπη** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αιμοιρανσφαιρίνης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αιμοιρανσφαιρίνης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολομάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική γκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική γκεφαλοπάθεια** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής γκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής γκεφαλοπάθειας. **Διατρήσεις και συρίγγια** Σοβαρές ΓΕ διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκλκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολιποματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος ( ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση), θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρκεια του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. **Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές**. Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιάρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμόσει 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 καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα**. Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε τυχαία φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό τυχαίας φλεβικής διήθησης φάγκης και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυχαίας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιοδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. **Αιμορραγία**. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιαθέσεις για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κίρσων, τυχαίας υπέρτασης και θρομβοπαθειών. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωση με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολομάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί**. Η χρήση αναστολών της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπάθεια**. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπάθεια και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπαθίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυμάτων**. Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση**. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπέρτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεονέκρωση**. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφονικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτερυγίων**. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτερυγίων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία**. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνική ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της καβοζαντινίβης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας**. Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT**. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική παραπόρχυσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίβη θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Αυτολειτουργία του θυρεοειδούς**. Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων**. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαμίας, της υπονατρηαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής γκεφαλοπάθειας σε ασθενείς 9 με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επιδράσεις και αναστολές CYP3A4**. Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης**. Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC<sub>50</sub> = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίητων κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρηγομένου υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρωμάτων P-gp (π.χ. φεξοφεναδίνη, αλισκίρην, αμπρισενάνη, ετεζιλική δαβιταγράνη, διγοξίνη, κολλικήνη, μαρβαβρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σεξαγλιπτίνη, σπαγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτανίνη) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5).



**Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολών MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοζαντινίβη στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολών MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρηνίλη, εμτρισταβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Εκδοχο Λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυστορόφορηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Αντιθιμικές ενέργειες Καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολία, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβολία, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζέλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσανεξία, δυσκοιλιότητα και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥ 1% συχνότητα) είναι η ηπατική γκεφαλοπάθεια\*, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιασδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλαμβάναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Αντιθιμικές ενέργειες σε μορφή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τη διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: απόστημα. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, Συχνές: ουδετεροπενία, λεμφοπενία. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υποπλάσμιαιμία, Συχνές: αφυδάτωση, υποποφωφαταιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαμία, υπερκαλιαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Πολύ συχνές: δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζέλη, Συχνές: περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής), Όχι συχνές: σπασμοί, Μη γνωστές: αγγειακό γκεφαλικό επεισόδιο. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου.** Συχνές: εμβοές. **Καρδιακές διαταραχές.** Μη γνωστές: έμφραγμα μυοκαρδίου. **Αγγειακές διαταραχές.** Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία\*, Συχνές: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρθρική θρόμβωση, Μη γνωστές: ανευρύσματα και αρθριακοί διαχωρισμοί. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Πολύ συχνές: δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονική εμβολία. **Διαταραχές του γαστρεντερικού.** Πολύ συχνές: διάρροια\*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας, Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση\*, συρίγγιο\*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, στοματικό άλγος, ηζροστομία, δυσφωνία, γλωσσουδονία, Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων.** Συχνές: ηπατική γκεφαλοπάθεια\*. Όχι συχνές: χολοστατική ηπατίτιδα. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελάτων (PPES), εξάνθημα, Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος, μαλλιών, υπερκεράτωση, ερύθημα. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.** Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα, Συχνές: μυϊκή σπασμοί, αρθραλγία, Όχι συχνές: οστεοεγκύρωση της γνάθου. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.** Συχνές: πρωτεϊνουρία. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. **Παρακλινικές εξετάσεις\***. Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST, Συχνές: ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάζη, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος. **Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών.** Όχι συχνές: επιπλοκές τραυματισμού b. \*Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. a Με βάση τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. b Διαταραγμένη επίδωξη και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Η καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοζαντινίβης 40 mg μια φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολία, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επιπεφυκιδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πελάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Συχνές: πνευμονία. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Συχνές: ηωσινοφιλία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.** Συχνές: υπερευαίσθησια (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης), Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησίας. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια, Όχι συχνές: υποφωσφαίτιδα, θυρεοειδίτιδα. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, Συχνές: αφυδάτωση. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Πολύ συχνές: δυσγευσία, ζέλη, κεφαλαλγία, Συχνές: περιφερική νευροπάθεια, Όχι συχνές: απόσταση γκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσκελετικό σύνδρομο. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου.** Όχι συχνές: εμβοές. **Οφθαλμικές διαταραχές.** Συχνές: ηζροφθαλμία, θαμπίθ όραση, Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα. **Καρδιακές διαταραχές.** Συχνές: κολλική μαρμαρυχή, ταχυκαρδία, Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα. **Αγγειακές διαταραχές.** Πολύ συχνές: υπέρταση, Συχνές: θρόμβωση\*. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Πολύ συχνές: δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολία, επίσπαξη, υπεζωκοτική συλλογή. **Διαταραχές του γαστρεντερικού.** Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος, ηζροστομία, αιμορροΐδες, Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάρρηξη λεπτού εντέρου, γλωσσουδονία. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων.** Συχνές: ηπατίτιδα. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιμίας, εξάνθημα\*, κνησμός, Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών, Όχι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.** Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, Συχνές: αρθρίτιδα, Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεοεγκύρωση της γνάθου, συρίγγιο. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.** Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία, Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη, Όχι συχνές: νεφροίτιδα. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: κόπωση, πυρεξία, οίδημα, Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος. **Παρακλινικές εξετάσεις\***. Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, αυξημένη AST, υποποφωφαταιμία, υπασβεστιαμία, υπομαγνησιαμία, υπονατριαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάζη, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεστιαμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληρυθρίνη, υπερμαγνησιαμία, υπερνατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος, Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται η συνεισφορά της υποκειμένης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. a. Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρθρική θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πύλης φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. b. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. c. Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το θυλακικό εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωπλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνησιώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. d. Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχενναλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. e. Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαιμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μια φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάρρηξη (βλ. παράγραφο 4.4).** διατήρησης στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατήρησις εκκελύθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησις

ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατήρησεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο Βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν Βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατήρησεις. **Ηπατική γκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπάθεια (ηπατική γκεφαλοπάθεια, γκεφαλοπάθεια, υπεραμυνογλυκική γκεφαλοπάθεια) 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 γκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN, 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 τροποποιητές δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστέρηση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. **Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που ελάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. **Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός  $\geq 3$ ) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας  $\geq$  Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας (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  $\geq 2$  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). Μετάφω των 45 ασθενών με Βαθμού  $\geq 2$  αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη (n = 10) ή με νιβολουμάμπη (n = 10) μεμονωμένα ή και με τα δύο (n = 25), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού  $\geq 2$  σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. **Υποθυρεοειδισμός.** Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. **Αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαιτέρως προσυμφαζιλά 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** Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021

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

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

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





# Together, we can go further<sup>1</sup>



**Arvekap® 11,25mg**  
triptorelin

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



**IPSEN**  
Innovation for patient care

Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021 - Τ.Π.: 142.87€ - Λ.Τ.: 184.28€  
Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 98 43 324, 210 98 58 930  
1. ARVEKAP® 11,25mg, ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ  
Συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος στην σελίδα

**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>

## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arvekar 11,25 mg <sup>®</sup>. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Arvekar 11,25 mg κόκκις και διαλύτης για ενέσιμο εναώρημα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Τριπτορελίνη 11,25 mg ανά φιαλίδιο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόκκις και διαλύτης για ενέσιμο εναώρημα (EM ή ΥΔ). **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις:** - Καρκίνος του προστάτη: Θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Θεραπεία του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου, καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Βλ. παράγραφο 5.1. - Ενδομητρίωση: Γεννητική και εξωγεννητική ενδομητρίωση (στάδιο I-IV). - Ινομυώματα μήτρας: Θεραπεία των ινομυωμάτων μήτρας. - Πρώιμη ήβη: Προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** - Δοσολογία: - Καρκίνος του προστάτη: Μια ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες. Διάρκεια της θεραπείας: Βλ. παράγραφο 5.1. Ως συγχρηγούμενο και ακολούθου της ακτινοθεραπείας στον υψηλό κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο ορμόνη-εξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία στέρησης ανδρικών ορμονών είναι προτιμότερη από ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από βραχυχρόνια θεραπεία στέρησης των ανδρικών ορμονών. Βλ. παράγραφο 5.1. Η διάρκεια της θεραπείας στέρησης ανδρικών, η οποία συνιστάται από ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με υψηλό κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, είναι 2-3 χρόνια. Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ενδοϋποδόμιο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είναι χειρουργικά ικανοποιημένοι και λαμβάνουν αγωνιστή GnRH, όπως η τριπτορελίνη, και είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με οξική αμπεριτονήρη, έναν αναστολέα της βιουσσίνθης των ανδρικών, ή με ενζαλουταμίδη, έναν αναστολέα της λειτουργίας του ανδρογονικού υποδοχέα, η θεραπεία με τον αγωνιστή GnRH θα πρέπει να συνεχιστεί. - Ενδομητρίωση: Μια ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου. Διάρκεια της θεραπείας ενδομητρίωσης: αυτή εξαρτάται από την αρχική βαρύτητα της ενδομητρίωσης και τις αλλαγές που παρατηρούνται στην κλινική εικόνα (λειτουργικές και ανατομικές) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γενικά, συνιστάται η ενδομητρίωση να θεραπεύεται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχισθεί το άλλοτε μέχρι 6 μήνες. Δεν πρέπει να χορηγείται δεύτερη σειρά θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή άλλο ανάλογο γοναδορελίνης. - Ινομυώματα: Μια ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου. Γενικά, συνιστάται τα ινομυώματα να θεραπεύονται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχισθεί το άλλοτε μέχρι 6 μήνες. - Πρώιμη ήβη: Η θεραπεία παιδιών με τριπτορελίνη πρέπει να βρίσκεται υπό την ολική επιτήρηση παιδοενδοκρινολόγου ή παιδίατρο ή ενδοκρινολόγου με εμπειρία στη θεραπεία κεντρικής πρώιμης ήβης. Δοσολογία: Μια ενδομυϊκή ένεση τριπτορελίνης κάθε 3 μήνες. **Τρόπος χορήγησης.** Μόνο τους ΑΝΔΡΕΣ: Για ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση. Στις ΓΥΝΑΙΚΕΣ και τα ΠΑΙΔΙΑ: Για ενδομυϊκή ένεση. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Το Arvekar 11,25 mg δεν πρέπει να ενίεται ενδογαστρικά. Η υποδόρια χορήγηση δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες και παιδιά. **4.3 Αντενδείξεις:** -Υπερευαίσθησία στη GnRH, τα ανάλογά της ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8). -Περίοδος κύησης και γαλουχίας. **4.4 Αντενδείξεις:** Η χρήση αναστολέων GnRH πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η χρήση αγωνιστών GnRH μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας. Στους άνδρες, υπάρχουν δεδομένα ότι η χρήση ενός διφωσφορικού σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή GnRH μπορεί να ελαττώσει την απώλεια οστικής πυκνότητας. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, οστεοπόρωση). Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν τη συνταγογράφηση της τριπτορελίνης. Σπάνια, η θεραπεία με αγωνιστές GnRH μπορεί να αποκαλύπτει την παρουσία προηγούμενης αδιάγνωστης γοναδοτροφών νοσήσεων των οφθαλμών. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν οφθαλμική αποπληξία η οποία χαρακτηρίζεται από ζαφνική κεφαλαλγία, έμετο, προβλήματα όρασης και οφθαλμοληψία. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με GnRH ανάλογα, όπως η τριπτορελίνη. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται δεόντως και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Ασθενείς με διαγνωσμένη κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ρύθμιση της αντιπεραστατικής θεραπείας μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τέτοια αγωγή. Απαιτείται προσοχή με την ενδομυϊκή ένεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά, λόγω του πιθανού κινδύνου αιματωμάτων στο σημείο της ένεσης. **Καρκίνος του προστάτη.** Αρχικά, η τριπτορελίνη, όπως και άλλοι αγωνιστές GnRH, προκαλεί μία παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Ως συνέπεια, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικής επιδείνωσης των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη. Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η πρόσθετη χορήγηση ενός κατάλληλου αντι-ανδρογόνου, ώστε να αντισταθμιστεί η αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό και η επίδειξη των κλινικών συμπτωμάτων. Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να παρουσιάσει παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη και προσωρινή αύξηση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη (μεταστατικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Όπως και με άλλους αγωνιστές GnRH, έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή απόφραξης της ουρήθρας. Αν εμφανιστεί συμπίεση νωτιαίου μυελού ή έκπτωση της νευρικής λειτουργίας, πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης θεραπεία για αυτές τις επιπλοκές και σε ακραίες περιπτώσεις να εξεταστεί η περίπτωση άμεσης ορχεκτομής (χειρουργικός εννοιολογισμός). Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ενδείκνυται προσεκτική παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σπονδυλική μεταστάση και σε ασθενείς με απόφραξη των ουροφόρων οδών. Μετά από χειρουργικό εννοιολογισμό ή τριπτορελίνη δεν επάγει περαιτέρω μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Η μακροχρόνια στέρηση ανδρικών ορμονών είναι λόγω αμφιπλευρικής ορχεκτομής ή λόγω χορήγησης αναλόγων GnRH σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος. Επιπλέον, από επιδημιολογικά δεδομένα έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο μεταβολισμό (π.χ. δυσανεμία στη γλυκόζη) ή αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με στέρηση ανδρικών ορμονών. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δεν επιβεβαιώνουν τη σύνδεση ανάμεσα στη θεραπεία με ανάλογα GnRH και στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταβολικών ή καρδιαγγειακών παθήσεων πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας στέρησης ανδρικών ορμονών. Η χορήγηση τριπτορελίνης σε θεραπευτικές δόσεις έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του υποφυσιακού γοναδοακόζιου άξονα. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, διαγνωστικό έλεγχο της υποφυσιακής γοναδιακής λειτουργίας οι οποίοι διεξάγονται κατά τη διάρκεια ή και μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανάλογα GnRH μπορεί να είναι παραπλανητικοί. Η θεραπεία στέρησης ανδρικών ορμονών μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη επίσης και το ενδεχόμενο εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (Torsades de pointes) πριν την έναρξη της θεραπείας με Arvekar 11,25 mg. **Γυναίκες.** Η χρήση αγωνιστών GnRH είναι πιθανό να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 1% ανά μήνα κατά τη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας έξι μηνών. Κάθε μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 10% συνδέεται με δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η οστική απώλεια αποκαθίσταται στην πλειονότητα των γυναικών, μετά την διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα στοιχεία για ασθενείς με ήδη υπάρχουσα οστεοπόρωση ή με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, οστεοπόρωση π.χ. νευρογενής ανορέξια). Δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι πιθανό να είναι περισσότερο επιβλαβής, η θεραπεία με τριπτορελίνη θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση και να ξεκινά μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων, μετά από πολύ προσεκτική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη πρόσθετων μέτρων ώστε να αντισταθμιστεί η απώλεια οστικής πυκνότητας. **Ινομυώματα μήτρας και ενδομητρίωση.** Η τριπτορελίνη όταν χρησιμοποιείται στη συνιστώμενη δόση, προκαλεί συνήχη υπογοναδοτροφική αμηνόρροια. Εάν μετά τον πρώτο μήνα παρατηρηθεί αιμορραγία γεννητικών οργάνων, θα πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα και αν τα επίπεδα είναι κάτω από 50 pg/mL, πρέπει να εξεταστούν πιθανές οργανικές βλάβες. Μετά την απόσυρση της θεραπείας, η λειτουργία των ωοθηκών επανέρχεται και ωορρηξία γίνεται περίπου 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μία μη ορμονική μέθοδος αντισύλληξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως και 3 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Καθώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριπτορελίνη η έμμηνος ρύση θα πρέπει να σταματά, πρέπει να δίδονται οδηγίες στην ασθενή ώστε να ενημερώνει τον γιατρό της εάν συνεχίζεται η τακτική εμμηνόρροια. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ινομυωμάτων της μήτρας συνιστάται ο τακτικός προσδιορισμός του μεγέθους του ινομυώματος. Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγίας σε ασθενείς με υποβλεννογονία ινομυώματα μετά από θεραπεία με ανάλογα GnRH. Σύνδρομο, η αιμορραγία έχει εμφανιστεί 6 - 10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. **Πρώιμη ήβη.** Η θεραπεία παιδιών με εξελισσόμενα γεκαρμολογικά όγκους θα πρέπει να ακολουθεί μία προσεκτική ατομική εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους. Στα κορίτσια, η αρχική διέγερση των ωοθηκών κατά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από την απόσυρση των οιστρογόνων την οποία επάγει η θεραπεία, μπορεί κατά το πρώτο μήνα να οδηγήσει σε κολπική αιμορραγία ήπιας ή μέτριας έντασης. Μετά τη διακοπή της θεραπείας θα εμφανιστεί ανάπτυξη των χαρακτηριστικών της εφηβείας. Οι πληροφορίες όσον αφορά την μελλοντική γονιμότητα εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Στα περισσότερα κορίτσια, η τακτική έμμηνος ρύση θα ξεκινήσει κατά μέσο όρο ένα χρόνο μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Ψευδο-πρώιμη ήβη (όγκος γονάδων ή επινεφριδίων ή υπερπλασία επινεφριδίων) και πρώιμη ήβη που δεν εξαρτάται από γοναδοτροπίνες (τεστοστερόνη, οικογενειακή υπερπλασία των κυττάρων Leydig) θα πρέπει να αποκλείεται. Η οστική πυκνότητα (BMD) μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της κεντρικής πρώιμης ήβης με GnRH. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επακόλουθη αύξηση της οστικής μάζας διατηρείται και η μείωση οστικής μάζας στα τέλη της εφηβείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη θεραπεία. Μπορεί να παρατηρηθεί επιφυσιοποίηση μετά την απόσυρση της θεραπείας με GnRH. Η προτεινόμενη θεωρία είναι ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωνιστές GnRH εξασθενούν την επιφυσιακή πλάκα. Η αύξηση της ταχύτητας ανάπτυξης μετά τη διακοπή της θεραπείας οδηγεί στη συνέχεια σε μείωση της δύναμης διατήρησης που απαιτείται για τη μετατόπιση της επιφύσεως. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου» **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Εμπειρία από τις κλινικές μελέτες: Γενική αναχή σε άνδρες:** Εφόσον οι ασθενείς που πάσχουν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, ορμόνη-εξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη είναι γενικά ηλικιωμένοι και έχουν και άλλες νόσους οι οποίες απαιτούν συχνά σε αυτό τον ηραμένο πληθυσμό, περισσότεροι από το 90% των ασθενών οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνά η συσχέτιση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες θεραπείες με αγωνιστές GnRH ή μετά από χειρουργικό εννοιολογισμό, οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με τη θεραπεία με τριπτορελίνη οφείλονταν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις. Αυτές οι ενέργειες περιελάμβαναν εξάψεις και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Με την εξαιρέση των ανοσο-αλλεργικών αντιδράσεων (σπάνιες) και των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (<5%), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές ότι σχετίζονται με τις αλλαγές στην τεστοστερόνη. Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι γνωστές ότι σχετίζονται με το βιοχημικό ή χειρουργικό εννοιολογισμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$ , <1/10), Μη συχνές ( $\geq 1/1000$ , <1/100), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Διαταραχές του αμφοιποτικού και του λεμφικού συστήματος:** Μη συχνές: Θρομβοκυττάρωση. **Καρδιακές διαταραχές:** Μη Συχνές: Αιθέριμα παλμών, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Παράταση διαστήματος QT\* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:** Μη Συχνές: Έμβοη ήλιγγος. **Οφθαλμικές διαταραχές:** Μη Συχνές: Επηρεασμένη όραση, Σπάνια: Βλ. φυσιολογική αίσθηση οφθαλμών,

Διαταραχές όρασης. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Συχνές: Επρωστομία, Ναυτία, Μη Συχνές: Κοιλιακό άλγος, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Έμετος, Σπένιες: Διάταση κοιλίας, Αλλοίωση γεύσης, Μετεωρισμός. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** Πολύ Συχνές: Εξασθένιση, Συχνές: Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανόμενα ερύθημα, φλεγμονή και πόνος) Οίδημα, Μη Συχνές: Αλθάρνος Περιφερικό οίδημα Πόνος Ριγή Υψηλότητα, Σπένιες: Πόνος στο στήθος, Διαταραχές στάσεως, Γριπώδης συνδρομή, Πυρεξία, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Κακουχία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Συχνές: Υπεραισθησία, Σπένιες: Αναφυλακτική αντίδραση, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αναφυλακτικό σοκ. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Σπένιες: Ρινοφάρυγγιτιδα. **Παρακλινικές εξετάσεις:** Συχνές: Βάρος αυξημένο, Μη Συχνές: Αμυνοτρανοσφαιρίνη της αλανίνης αυξημένη, Ασπартική αμυνοτρανοσφαιρίνη αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση αυξημένη, Ουρία αίματος αυξημένη, Γάμμαγλουταμυλτρανοσφαιρίνη, αυξημένη, Βάρος μειωμένο Σπένιες: Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:** Μη Συχνές: Ανορεξία, Σαχαρώδης διαβήτης, Ουρική αρθρίτιδα, Υπερλιπιδαιμία, Αυξημένη όρεξη. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:** Πολύ Συχνές: Οσφυαλγία, Συχνές: Μυοσκελετικός πόνος, Πόνος στα άκρα, Μη Συχνές: Αρθραλγία, Οστικός πόνος, Μυϊκή κρίση, Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία, Σπένιες: Δυσκαμψία αρθρώσεων, Διόγκωση αρθρώσεων, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Οστεοαρθρίτιδα. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Πολύ Συχνές: Παιραυθσία κάτω άκρων, Συχνές: Ζάλη Κεφαλαλγία, Μη Συχνές: Παιραυθσία, Σπένιες: Επηρεασμένη μνήμη. **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Πολύ Συχνές: Σεξουαλική επιθυμία μειωμένη, Συχνές: Κατάθλιψη\*, Απώλεια σεξουαλικής επιθυμίας, Αλλαγές της διάθεσης\*\*, Μη Συχνές: Αύθια, Ψευδοβουλιμία, Σπένιες: Συγχυτική, Κατάσταση, Μειωμένη δραστηριότητα, Ευφορική διάθεση, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Άγχος. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:** Μη Συχνές: Νυκτουρία, Κατακράτηση ούρων, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Ακράτεια ούρων. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:** Πολύ Συχνές: Στυτική δυσλειτουργία (περιλαμβανόμενα αποτυχία εκσπερμάτισης, διαταραχή εκσπερμάτισης), Συχνές: Πυελικός πόνος, Μη Συχνές: Γυναικομαστία, Πόνος στο στήθος, Ατροφία όρχεων, Πόνος στους όρχεις. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:** Μη Συχνές: Δυσπνοια Επιστάξη, Σπένιες: Ορθόπνοια. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Πολύ Συχνές: Υπεριδρωσία, Μη Συχνές: Ακμή, Αλωπεκία, Ερύθημα, Κνησμός, Εξάνθημα, Κνίδωση, Σπένιες: Φυσαλίδα Πορφύρα, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειονευρωτικό οίδημα. **Αγγειακές διαταραχές:** Πολύ Συχνές: Εξάψεις, Συχνές: Υπέρταση, Σπένιες: Υπόταση. **\*Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές.** Η τριπτορελίνη, μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την αρχική ένεση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης, προκαλεί παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία. Με αυτή την αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, ένα μικρό ποσοστό ασθενών ( $\leq 5\%$ ) μπορεί να εμφανίσει προσωρινή επίδειξη των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη (έξαρση του όγκου), η οποία συνήθως εκδηλώνεται με αύξηση των συμπτωμάτων στο ουροποιητικό (< 2%) και του μεταστατικού πόνου (5%), τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες. Έχουν προκύψει μεμονωμένες περιπτώσεις όξινων συμπτωμάτων της ασθένειας, είτε απόφραξη ουρήθρας ή συμπίεση νωτιαίου μοστού λόγω μετάστασης. Επομένως, ασθενείς με μεταστατικές σπονδυλικές βλάβες και/ή απόφραξη των άνω ή κάτω ουροφόρων οδών θα πρέπει να παρακολουθούν στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση αγωνιστών GnRH στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και να αυξήσει τον κίνδυνο οστικού κατάγματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ανάλογα GnRH σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία μπορεί να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές και σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία. **Γενική αγωγή σε γυναίκες** (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συνήθειες των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων είναι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναμενόμενες στο 10% των γυναικών ή παραπάνω) ήταν κεφαλαλγία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, διαταραχή ύπνου, μεταβολή διάθεσης, δυσπαρενμία, δυσμηνορροία, αιμορραγία γεννητικών οργάνων, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, υπερτροφία ωοθηκών, πυελικό άλγος, κοιλιακό άλγος, αιδεοκολπική ξηρότητα, υπεριδρωσία, εξάψεις και εξασθένιση. Αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις ενέργειες είναι γνωστές ότι σχετίζονται με βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/100$ ), Συχνές ( $\geq 1/100, <1/100$ ), Μη συχνές ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Καρδιακές διαταραχές:** Μη συχνές: Αιθέριμα παλμών. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:** Μη συχνές: Ιλιγγος. **Οφθαλμικές διαταραχές:** Μη συχνές: Ξηροφθαλμία, Επηρεασμένη όραση, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Διαταραχές όρασης. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Συχνές: Ναυτία, Κοιλιακό άλγος, Κοιλιακή δυσφορία, Μη συχνές: Διάταση κοιλίας, Ξηροστομία, Μετεωρισμός Στοματική εξέλιξη, Έμετος, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Διάρροια. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** Συχνές: Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανόμενα πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή), Περιφερικό οίδημα, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Πυρεξία, Κακουχία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Συχνές: Αντίδραση υπερευαισθησίας, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αναφυλακτικό σοκ. **Παρακλινικές εξετάσεις:** Συχνές: Αύξηση βάρους, Μη συχνές: Μείωση βάρους, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση αυξημένη. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:** Συχνές: Αρθραλγία, Μυϊκό σπασμό, Πόνος στα άκρα, Μη συχνές: Οσφυαλγία, Μυαλγία, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Μυϊκή αδυναμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Πολύ Συχνές: Κεφαλαλγία, Συχνές: Ζάλη, Μη συχνές: Δυσουεσία, Υποαισθησία, Συνοχή, Επηρεασμένη μνήμη, Διαταραχή προσοχής, Παιραυθσία, Τρεμολόγηση. **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Πολύ Συχνές: Διαταραχές ύπνου (περιλαμβανόμενα αύθια), Μεταβολή διάθεσης, Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, Συχνές: Κατάθλιψη\*\*, Νευρικότητα, Μη συχνές: Ευμεταβολιστικότητα συναισθημάτων, Άγχος, Κατάθλιψη\*\*, Αποπροσανατολισμός, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Συγχυτική κατάσταση. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:** Πολύ Συχνές: Διαταραχή στους μαστούς, Δυσπαρενμία, Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, Υπερτροφία ωοθηκών, Πυελικό άλγος, Αιδεοκολπική ξηρότητα, Αιμορραγία γεννητικών οργάνων (περιλαμβανόμενα κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από απόσυρση), Συχνές: Πόνος μαστών, Μη συχνές: Αιμορραγία κατά τη σεξουαλική επαφή, Κυστεοκολίλη, Διαταραχή εμμήνου ρύθους (περιλαμβανόμενα δυσμηνορροία, μητρορραγία, και μηνορραγία), Οδηκτική κύστη, Κολπική έκκριση. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:** Μη συχνές: Δυσπνοια, Επιστάξη. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Πολύ Συχνές: Ακμή, Υπεριδρωσία, Σμηγματόρροια, Συχνές: Αλλοίωση, Ξηροδερμία, Δυσουαίσθηση, Ευθραυστότητα ονύχων, Κνησμός, Εξάνθημα, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειονευρωτικό οίδημα, Κνίδωση. **Αγγειακές διαταραχές:** Πολύ Συχνές: Εξάψεις, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Υπέρταση. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:** Μη συχνές: Μείωση όρεξης Κατακράτηση υγρών. **\*Μακροχρόνια χρήση.** Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές. **\*\*Βραχυχρόνια χρήση.** Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές. Κατά την έναρξη της θεραπείας, τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης συμπεριλαμβανομένων κοιλιακού άλγους, δυσμηνορροίας μπορεί πολύ συχνά ( $\geq 10\%$ ) να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της αρχικής παροδικής αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης στο πλάσμα. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία με δύο εβδομάδες. Κατά το μήνα που ακολουθεί την πρώτη ένεση μπορεί να προκύψει αιμορραγία γεννητικών οργάνων συμπεριλαμβανομένων μητρορραγίας, μητρορραγίας. Ο συνδυασμός με γοναδοτροπίνες για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Μπορεί να παρατηρηθούν υπερτροφία ωοθηκών, πυελικό και/ή κοιλιακό άλγος. **Γενική αγωγή σε παιδιά** (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100, <1/10$ ), Μη συχνές ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Οφθαλμικές διαταραχές:** Συχνές: Επηρεασμένη όραση, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Διαταραχές όρασης. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Συχνές: Κοιλιακό άλγος, Μη συχνές: Έμετος, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** Συχνές: Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανόμενα πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή), Περιφερικό οίδημα, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Πυρεξία, Κακουχία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Συχνές: Αντίδραση υπερευαισθησίας, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αναφυλακτικό σοκ (έχει παρατηρηθεί σε ενήλικους άνδρες και γυναίκες). **Παρακλινικές εξετάσεις:** Συχνές: Αύξηση βάρους, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Προκακτική αιμάτωση αυξημένη, Αρτηριακή πίεση αυξημένη. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:** Μη συχνές: Πόνος στον αυχένα, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Μυαλγία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Συχνές: Κεφαλαλγία. **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Μη συχνές: Μεταβολή διάθεσης, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Ευμεταβολιστικότητα συναισθημάτων, Κατάθλιψη, Νευρικότητα. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:** Πολύ Συχνές: Αιμορραγία από τον κόλπο (περιλαμβανόμενα κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από απόσυρση, αιμορραγία μήτρας, κολπική έκκριση, κολπική αιμορραγία περιλαμβανομένης της σταγονοειδούς αιμορραγίας), Μη συχνές: Πόνος μαστών. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:** Μη συχνές: Επιστάξη. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Συχνές: Ακμή, Μη συχνές: Κνησμός, Εξάνθημα, Κνίδωση, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειονευρωτικό οίδημα. **Αγγειακές διαταραχές:** Συχνές: Εξάψεις, Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, Μη γνωστής συχνότητας: Υπέρταση. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:** Μη συχνές: Παχυσαρκία. Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ανάλογα GnRH. Αυτή η δευτερογενής λεμφοκύτωση σχετίζεται προφανώς με τον ευνουχισμό που επάγεται από την GnRH και φαίνεται να υποδηλώνει ότι οι γοναδικές ορμόνες εμπλέκονται σε υποστήριξη του θύμου αδένος. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 210 32040380/337, Φαξ: +30 210 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, Κύπρος: Φαρμακευτικός Υπηρεσίας, Υπουργείο Υγείας, 1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs). **6. 14 ΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΩΛΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Φύλαξη σε θερμοκρασία έως 25° C. Μετά την ανασύστασή να χρησιμοποιείται άμεσα. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** IPSEN MEPE, Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος 174 56, Αθήνα, Τηλ.: 210 9843324. Εκπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο: Χ.Α.ΠΑΠΑΕΛΛΗΝΑΣ ΛΤΔ, Τ.Κ.24018, 1700 Λευκωσία. Τηλ: 00357 22741741 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Ελλάδα: 63652 – 28/07/2017 Κύπρος: 19629 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ: 13/06/2000 - 04/09/2008. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΕΦΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 6/5/2021.

ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

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

Τ.Π.: 142.87€  
Λ.Τ.: 184.28€  
Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

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





# CYRAMZA<sup>®</sup>

(ramucirumab)

## TAKE ACTION



GASTRIC



NSCLC



CRC



HCC



TRAINED TO MAKE  
A DIFFERENCE  
ABLE TO MAKE  
AN IMPACT

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

CYRAMZA/ADV/10-2019 CONVEY



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
150 χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610  
[info@lilly.gr](mailto:info@lilly.gr) [www.lilly.gr](http://www.lilly.gr)

## **Aromestan / Examestane**

25mg

Λ.Τ.: 23,85 €

## **Femazac / Letrozole**

2,5mg

Λ.Τ.: 22,42 €

## **Preveloda / Capecitabine**

150mg

Λ.Τ.: 17,04 €

500mg

Λ.Τ.: 104,92 €

## **Zaolin / Vinorelbine**

20mg

Λ.Τ.: 29,29 €

30mg

Λ.Τ.: 44,65 €

80mg

Λ.Τ.: 96,74 €

## **Leuprol / Leuprorelin Acetate**

11,25mg

Λ.Τ.: 114,28 €

Τρόπος διάθεσης με ιατρική συνταγή.  
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Π.Χ. των φαρμάκων  
η οποία είναι διαθέσιμη από την εταιρεία εφόσον ζητηθεί.

Δελτίο τιμών 23/12/2021





# Verzenios<sup>®</sup>

abemaciclib

Στη γυναίκα με  
HR+, HER2- MBC

Πιθανότητα  
η κατάστασή της  
θα επιδεινωθεί\*  
Έχετε το Verzenios<sup>1-4</sup>



VERZENIOS/ADV/11-2021

- Το **Verzenios** ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR+), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρωπίνου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού **σε συνδυασμό** με έναν **αναστολέα αρωματάσης (AI)** ή **φουλβεστράντη** ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία<sup>1</sup>
- Σε προεμμηνοπαισιακές ή περιεμμηνοπαισιακές γυναίκες, η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης<sup>1</sup>.

\*Χαρακτηριστικά της νόσου που μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Ασθενείς με σπλαχνική κρίση δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές του Verzenios.

1. Verzenios Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW Jr, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. NPJ Breast Cancer. 2018;4:41.
3. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884.
4. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα







# Abseamed<sup>®</sup>

Epoetin alfa

Νέα ζωή!

Για συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε στα τηλέφωνα της εταιρείας

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

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](http://www.rafarm.gr)

HER2+ breast cancer patients may need  
up to 100 clinic hours each year for treatment.<sup>1,2</sup>

How can you offer quality care that's cost-effective and efficient?

PHESGO® combines the benefits of PERJETA® and Herceptin®, but is given  
subcutaneously as a **fixed-dose injection** in as little as **5 minutes**.<sup>1-4</sup>



That's the standard of care in HER2+  
breast cancer delivered in a fraction of the  
time,<sup>1,2,4-11</sup> with the potential to minimise  
drug wastage and liberate up to

**70% & 90%**

of staff  
time<sup>12-15</sup>

of chair  
time<sup>\*12-15</sup>

▼ PHEGO®   
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

**Go there**

\*vs. IV treatment. Time and resource savings extrapolated from time and motion studies with Herceptin SC vs Herceptin IV.<sup>12-15</sup>

#### Πληροφορίες για την ασφάλεια Για Επαγγελματίες Υγείας

Οι πιο συχνές ADRs (≥30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PHEGO ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξασθένιση και η αρθραλγία.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε όπως παραπεμφθείτε στην ΠΧΠ του φαρμάκου που παρατίθεται κάτωθεν.

#### Πληροφορίες για την κύηση Για Επαγγελματίες Υγείας

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει PHEGO, ή εντός 7 μηνών μετά την τελευταία δόση του PHEGO, παρακαλούμε να αναφέρετε αμέσως την εγκυμοσύνη στην τοπική Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (HELLAS) ΑΕ, είτε ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας <https://www.roche.gr/el/contact/drugsafety.html>, είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ([hellas.drugsafety@roche.com](mailto:hellas.drugsafety@roche.com)), είτε μέσω τηλεομοιοτυπίας (210 61 04 524) είτε, τέλος, μέσω τηλεφώνου στον αριθμό 210 61 66 100.

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

#### References

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

**PHEGO Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.

Phesgo 1200mg / 600mg Ελλάδα: N.T. 5716,59 € Λ.Τ.: 6874,30 €	Phesgo 1200mg / 600mg Κύπρος: ΜΑΤ: 7249,43 €
Phesgo 600mg / 600mg Ελλάδα: N.T. 3637,48 € Λ.Τ.: 4374,13 €	Phesgo 600mg / 600mg Κύπρος: ΜΑΤ: 4710,46 €

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Adverse events should be reported. Adverse events should also be reported to Roche (Hellas) S.A. Please contact Roche (Hellas) S.A. Drug Safety Unit by emailing ([hellas.drugsafety@roche.com](mailto:hellas.drugsafety@roche.com)), or calling (+30 210 6166100).

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

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

Roche (Hellas) A.E.  
Αλφαμάνας 4 & Δεληράν  
151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159  
email: [hellas.medinfo@roche.com](mailto:hellas.medinfo@roche.com)  
Ελλάδα 800 111 93 00  
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
Κύπρος 800 92 668  
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)



ΠΕΡΙΛΗΦΤΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

▼ Για φάρμακο αυτό τελέει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο αναπροσαρμόζοντας των πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα**  
 Ενέσιμο διάλυμα. Διαλύει προς ιφρίδιον διάλυμα, άχρωμο προς ελαφρώς καστανό, με pH 5.2-5.8, ωσμωτικότητα 270-370 και 275-375 mOsmol/kg για τα διαλύματα 1200 mg/600 mg και 600 mg/600 mg, αντίστοιχα. **2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 10 ml διαλύματος περιέχει 600 mg περτουζουμίνης και 600 mg τραστοζουμίνης. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 60 mg περτουζουμίνης και 60 mg τραστοζουμίνης. **Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 15 ml διαλύματος περιέχει 1200 mg περτουζουμίνης και 600 mg τραστοζουμίνης. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 80 mg περτουζουμίνης και 40 mg τραστοζουμίνης. Η περτουζουμίνη και η τραστοζουμίνη είναι εξανθηματοποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα αναστοφίνης (IgG1, τα οποία παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις οποίες κινεζικό κρικίτιο) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου δεσμογλυκοσυκλινικού οξέος (DNA). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**4.3 Αντενδείξεις:** Υπερσυστάθιση στις θραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιγνλοσώμηση:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιγνλοσώμηση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χρησιμοποιούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

**Δυσλειτουργία αρτηρικής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας):** Έχουν αναφερθεί σπάνια κλινικά εξοδημάτα αρτηρικής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της περτουζουμίνης και της τραστοζουμίνης. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αρτηρικής κοιλίας (LVD [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια]) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την τραστοζουμίνη συν χημειοθεραπεία. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η πλειονότητα των περιπτώσεων συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν ήταν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακκινίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακκινίνη ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF βάσει μελετών με ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή άλλων ιατρικών καταστάσεων, ιστορικό κοιλιακών διαρρηξιμών ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιακών διαρρηξιμών εξαιρέθηκαν από την (νέο) επικουρική θεραπεία για τον ΠΙΚΜ στη βασική δοκιμή FEDERICA με Phesgo. Το Phesgo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή LVEF < 55% (ΠΚΜ) ή < 50% (ΜΚΜ) πριν από τη θεραπεία προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ) καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αρτηρικής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή άρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακκινίνη έως > 360 mg / m<sup>2</sup> δοσορροβικίνη ή άλλης αντίστοιχης. Επιπλέον, η περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μειώσεις στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμίνη. Εκμηλύτρω των κλινικά εξοδημάτων αρτηρικής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Phesgo και της χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ., μη ισορροπημένα διακριτικά εξοδημάτα και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία και στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλιστεί ότι το LVEF βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί, ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίληση, θα πρέπει να εξεταστεί ιδιαίτερα η διακοπή του Phesgo, εκτός εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή απομύκνεται ότι υπερτερούν των κινδύνων. Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς απομύκνεται πριν από τη χρήση του Phesgo με μια ανθρακκινίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 και των ανθρακκινινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση του Phesgo και ανθρακκινινών από ότι κατά τη διαδοχική τους χρήση. Η διαδοχική χρήση του Phesgo (σε συνδυασμό με ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκελος της δοσορροβικίνης δύο σχημάτων με βάση την ανθρακκινίνη στη μελέτη FEDERICA, ενώ η διαδοχική χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμίνης (σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και μια ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκελος της επιρροβικίνης ή της δοσορροβικίνης πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακκινίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμίνης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και μια ανθρακκινίνη είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροβικίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρροβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρροβικίνης (έως 300 mg/m<sup>2</sup>). Σε αυτή τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της περτουζουμίνης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC). **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έναρξη αντιδράσεων που σχετίζονται με την έναρξη (IRRS):** Το Phesgo έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έναρξη οριστικά ως οποιοδήποτε συστηματικό αντίδραση με συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγία, πιθανώς λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, που εμφανίζονται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης εφόδος και κατά τη διάρκεια και για 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης συντήρησης του Phesgo. Εάν σημειωθεί σημαντική αντίδραση που σχετίζεται με την έναρξη, η έναρξη θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί και να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδομύκνηση των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έναρξη. Η κλινική αυτή εκτίληση θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης στην αναπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2). Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκδόσεις οι οποίες προκύπτουν από αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έναρξη με το Phesgo, θα πρέπει να δίδεται προσοχή, καθώς θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έναρξη έχουν συσχετιστεί με την ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία. **Αντιδράσεις υπεραισθησίας / Αναφυλαξία:** Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις υπεραισθησίας. Σοβαρές αντιδράσεις υπεραισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και συμβμάτων με θανατηφόρες εκδόσεις, έχουν παρατηρηθεί με την περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων συνέβη εντός των πρώτων 6-8 κύκλων θεραπείας, όταν η περτουζουμίνη και η τραστοζουμίνη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Phesgo πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπεραισθησίας (αναφυλαξία) أو βαθμίου κατά NCIT-CTCAE, βρογχοσπασμού ή συνδυασμό οξείας αναπνευστικής διαφύξης (βλ. παράγραφο 4.2). Το Phesgo αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπεραισθησία στην περτουζουμίνη, στην τραστοζουμίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκοχα του (βλ. παράγραφο 4.3).

**Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo σε συνδυασμό με ταξάνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και δοσταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και δοσταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός ουδετεροφίλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμίνη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμίνη σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βλενογονιτίδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλενογονιτίδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσταξέλης. **Διάρροια:** Το Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταξάνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις συνήδεις πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόμηση παρέμβασης με λωπεπυδροφύλη ή παροπαρταμίνη διάρροιας. Πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με Phesgo εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τελέει υπό έλεγχο, η αγωγή με

Phesgo μπορεί να αποκατασταθεί. **Πνευμονικά συμβάντα:** Έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάντα με τη χρήση της τραστοζουμίνης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Αυτά τα συμβάντα υπήρξαν περιστασιακά θανατηφόρα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των θρήστων του πνεύμονα, του συνδυασμού οξείας αναπνευστικής διαφύξης της πνευμονίας, της πνευμονίτιδας, της υπερωλικής συλλογής, της αναπνευστικής διαφύξης, του οξέος πνευμονικού οίδηματος και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονική νόσο περιλαμβανομένων προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστές ότι σχετίζονται με αυτήν όπως οι ταξάνες, η γεμισαβίνη, η βινορελαβίνη και η ακτινοθεραπεία. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να προκύψουν ως μέρος μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έναρξη ή με καθυστερημένη έναρξη. Οι ασθενείς που βιώνουν δύσπνοια σε πρώην λόγω επιπλοκών προχωρημένης κακοήθειας και συννοσηρότητων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβμάτων. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν Phesgo. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην πνευμονιτίδα, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ταξάνες. Έκοχα: Αυτά το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Αντεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ADRs (≥ 30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία ήταν η αλκαλμία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξοδησία και η αρθραλγία. Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) (≥ 1%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρεξία, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία. Το προφίλ ασφαλείας του Phesgo ήταν συνολικά συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοφλέβιας περτουζουμίνης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη, με μία πρόθετη ADR της αντίδρασης στο σημείο της έναρξης (14,9% έναντι 0,4%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:** Η ασφαλεία της περτουζουμίνης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη έχει αξιολογηθεί σε 3344 ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού στις βασικές δοκιμές CLEOPATRA, NESPHERE, TRYPHAENA και APHINITY. Ηταν γενικά σύμφωνη μεταξύ των μελετών, αν και η συχνότητα εμφάνισης και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) ποίκιλλαν ανάμεσα με το εάν η περτουζουμίνη σε συνδυασμό με την τραστοζουμίνη χορηγήθηκε με ή χωρίς συγχωρηγόμενους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Το προφίλ ασφαλείας του Phesgo έχει αξιολογηθεί σε 248 ασθενείς με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού στη βασική δοκιμή FEDERICA. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμίνης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία στις παρακάτω βασικές κλινικές δοκιμές (n = 3344) και μετά την κυκλοφορία τους. Επιπρόσθετα, μια ADR ειδική για την οδό χορήγησης του Phesgo η οποία έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA περιλαμβάνεται στον πίνακα 2.

- CLEOPATRA, στην οποία η περτουζουμίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και δοσταξέλη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n = 453)
- NESPHERE (n = 309) και TRYPHAENA (n = 218), στις οποίες η περτουζουμίνη χορηγήθηκε εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού
- APHINITY, στην οποία η περτουζουμίνη χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακκινίνη, η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n = 2364)
- FEDERICA, στην οποία το Phesgo (n=248) ή ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη (n=252), δόθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Επειδή η περτουζουμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα (system organ class, SOC) του MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας. Πολύ συχνές (≥ 1/10) / Συχνές (≥ 1/100 έως <1/100) / Όχι συχνές (≥ 1 / 1.000 έως <1/100) / Σπάνιες (≥ 1 / 10.000 έως < 1 / 1.000) - Πολύ σπάνιες (<1 / 10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ADRs παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 2 Σύνοψη των ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη σε βασικές κλινικές δοκιμές\*, και μετά την κυκλοφορία †**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παραοιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρονυχία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία*, Ουδετεροπενία Λευκοπενία, Αναμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έναρξη**,*	Υπεραισθησία*,* Υπεραισθησία στο φάρμακο*,*	Αναφυλακτική αντίδραση**,*	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών**
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λίσσης άγκυφου*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία, Περικαρδιακή αισθητική νευροπάθεια Ζάλη, Παρασθήματα			
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αρτηρικής κοιλίας**	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**	
Αγγειακές διαταραχές	Εξοψη			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας, Επίσπασξη Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια, Υποξυγονική υπερχείλιση*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλκαλμία, Εξάνθημα Διαταραχές των ονύχων, Κνησμός Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία Άλγος στα άκρα			
Γενικές Διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή βλενογόνου, Περικαρδιακό οίδημα, Πυρεξία, Κόπωση, Εξοδησία Αντίδραση στο σημείο της έναρξης**	Ρίγη, Άλγος Οίδημα		

\* Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκριτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική μηχανογραφία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014 / ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμίνης ήταν 24) και από την περίοδο εισαγωγικής θεραπείας στη NESPHERE



(ο διάσφατος αριθμός κύκλων της περιουζομιάτης ήταν 4, σε όλα τα σκέληθεραπείας) και στην TRYPHAEINA (ο διάσφατος αριθμός κύκλων της περιουζομιάτης ήταν 3 – 6 σε όλα τα σκέληθεραπείας) καθώς και από την περίοδοθεραπείας στην APHINITY (ο διάσφατος αριθμός κύκλων της περιουζομιάτης ήταν 18). Επιπλέον, ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα ADP ειδική για την οδό χορήγησης της Phegro που έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA (ο διάσφατος αριθμός κύκλων του Phegro ήταν 7).

<sup>90</sup> Περιλαμβάνονται ADRs για τις οποίες έχει αναφερθεί βαθαισθροδία έκβαση.

<sup>91</sup> Για τη συνολική περίοδοθεραπείας στις 4 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAEINA, APHINITY). Η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας αριστερίας κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ανατανακό τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επίμωρους μελέτες.

<sup>92</sup> Η υπεραισθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια οδονόνη.

<sup>93</sup> Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματικά συμβάντα που αναφέρονται ως υπεραισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυττωκών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση.

<sup>94</sup> Παραρτήρηση Phegro

<sup>95</sup> ADs που έχουν αναφερθεί μετά από κυκλοφορία στην αγορά

**Περιαγωγή επικείμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων**

**Δυσλειτουργία αριστερίας κοιλίας**

**Phegro σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον κατά 10% από την ημερήσια της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν 1,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περιουζομιάτης και τραστοζομιάτης. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phegro δεν είχε ανακαμψεί κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και ένας ασθενής απουσίαζε από τη θεραπεία με Phegro λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την ημερήσια της μελέτης και σε τιμή <50% (επιβεβαιωμένη δεύτερη μέτρηση του LVEF) αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phegro είχε ανακαμψεί κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν απουσιάσει από τη θεραπεία με Phegro (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

**Ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία**  
Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας της αριστερίας κοιλίας (IV κατά τη διάρκεια της μελέτης ήτων υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ειδικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη (6,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ειδικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους περιουζομιάτης ως εισαγωγική θεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδουθεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη.

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAEINA, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδουθεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμινική, κυκλοφωσφιδίλη) ακολουθούμενη από περιουζομιάτη και δοσταεξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη σε συνδυασμό με TCH (δοσταεξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζομιάτη). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη μετά από FEC (από αποκλειεί ένα ασθενή), ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περιουζομιάτης στην τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και FEC ακολουθούμενη από περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD.

Στη περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δορομικινική και κυκλοφωσφιδίλη (AC) ακολουθούμενη από περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και τακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη. Η συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εζήτησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και τακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περιουζομιάτη στην τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την ημερήσια της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσιάσαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο παρατήρηθηκε ανάκαμψη (η οποία ορίζεται ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανθρακικό. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορίας II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της ημερήσιας της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη και στο 8,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο είχαν ανακαμψεί κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων.

**Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση**

**Phegro σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση/έγχυση ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phegro ή την ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Phegro και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη. Οι περισσότερές από τις συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση που παρατηρήθηκαν με το Phegro ή την ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη ήταν ρίγη, πυρεξία ή έμετος. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε τοπική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phegro και αναφέρθηκαν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και ήταν όλα συμβάντα 1 ή 2ου βαθμού. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν με το Phegro ήταν είτε άγνωστο στο σημείο της ένεσης ή ερυθρίσμα στο σημείο της ένεσης.

**Ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία**  
Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση αντίδραση ορίστηκε ως βασικές δυνάμεις ως οποιαδήποτε συμβάν αναφέρεται ως αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυττωκών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση της περιουζομιάτης χορηγήθηκε την ημέρα πριν από την χορήγηση της τραστοζομιάτης και της δοσταεξέλης και να επιτραπεί η εξέταση του σχετιζόμενου με την περιουζομιάτη αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο η περιουζομιάτη, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (>1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξοσθένωση, υπεραισθησία και έμετος. Κάτω της διακρίσεως του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια

ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (>1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη ήταν κόπωση, υπεραισθησία στο φάρμακο, δυσαισθησία, υπεραισθησία, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, με την ενδοφλέβια χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάσε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περιουζομιάτης (σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν συνήθως με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα.

**Αντιδράσεις υπεραισθησίας/αναφυλαξία**

**Phegro σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπεραισθησίας/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,6% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπεραισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phegro στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

**Ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπεραισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της περιόδουθεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0% ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφονται από τον ερευνητή ως αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπεραισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιημένων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσταεξέλης.

Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπεραισθησίας/αναφυλαξίας ήταν συνήθως με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περιουζομιάτης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσταεξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAEINA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπεραισθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζομιάτη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, αφορούσε συμβάντα 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE.

**Εμπύρετη ουδεροτεπενία**

**Phegro σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και στο 6,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη. Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περιουζομιάτης και τραστοζομιάτης, παρατήρηθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη (13,0%), ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιατές ασθενείς που έλαβαν υποδόρια θεραπεία με Phegro (13,7%).

**Ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδεροτεπενίας (βλ. παράγραφο 6.4). Παρατήρηθηκε εμπύρετη ουδεροτεπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περιουζομιάτη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατήρηθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περιουζομιάτη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη. Στη μελέτη TRYPHAEINA, η εμπύρετη ουδεροτεπενία εμφανίστηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη μετά από FEC.

Στη μελέτη TRYPHAEINA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν εξί κύκλους περιουζομιάτης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περιουζομιάτης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημιοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδεροτεπενίας και εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατήρηθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφοτέρως τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρουσιάσε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη και στο 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAEINA και NEOSPHERE, παρατήρηθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας στους Ασιατές ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περιουζομιάτη και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο).

**Διάρροια**

**Phegro σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegro και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη. Αναφέρθηκε διάρροια  $\geq$  3ου βαθμού στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phegro έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περιουζομιάτης και τραστοζομιάτης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς την βαρύτητα τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημιοθεραπείας με ταξάν (57,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phegro έναντι 53,6% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζομιάτη και τραστοζομιάτη) (βλ. παράγραφο 4.4).

**Ενδοφλέβια περιουζομιάτη σε συνδυασμό με τραστοζομιάτη και χημιοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegro έναντι στο 46,7% των ασθενών υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περιουζομιάτη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο. Η διάρκεια διάρροιας του μεγαλύτερου επιπέδου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περιουζομιάτη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με ειδικό φάρμακο. Τα διακριτικά συμβάντα ανατοπιστορικά καλά στην προληπτική διαχείριση με αντιδιάρροϊκούς παράγοντες. Στη δοκιμή NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAEINA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη + TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζομιάτη, τραστοζομιάτη και δοσταεξέλη μετά από FEC. Σε αμφοτέρως τις μελέτες τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια βαρύτητας. Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζομιάτη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε ειδικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια  $\geq$  3ου βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περιουζομιάτης έναντι 3,7% στο σκέλος του ειδικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς τη βαρύτητα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημιοθεραπείας με ταξάν (61,4% των ασθενών του σκέλους της περιουζομιάτης έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του ειδικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημιοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους της περιουζομιάτης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του ειδικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημιοθεραπείας.**

## Εξάνθημα

### **Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 18,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 21,8% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη. Η πλειοψηφία των συμβάντων εξάνθηματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού.

### **Ενδοφλέβια περτουζουμάμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και χημειοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμη, συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμού σε βαρύτητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή.

Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη, τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη, τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξάνθηματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμης, ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία.

Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξάνθηματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξάνθηματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού.

### **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις**

#### **Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπειών (14,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και 13,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη).

#### **Ενδοφλέβια περτουζουμάμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και χημειοθεραπεία**

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπειών (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4ου βαθμού, αντίστοιχα). Στη δοκιμή NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη, τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμη, τραστοζουμάμη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα.

Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμη, τραστοζουμάμη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4ου βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Ανοσογονικότητα:** Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτίνες, υπάρχει η πιθανότητα ανοσολογικής απόκρισης στην περτουζουμάμη και στην τραστοζουμάμη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phesgo. Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμης και κατά της τραστοζουμάμης ήταν 3% (7/237) και 0,4% (1/237), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη. Η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμης, κατά της τραστοζουμάμης, και κατά της βουβαλοουρονιδάσης άλφα ήταν 4,8% (11/231), 0,9% (2/232), και 0,9% (2/225), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνωστήκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμάμης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη και σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστοζουμάμης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της τραστοζουμάμης και κατά της περτουζουμάμης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 7,1% (18/252) και 1,2% (3/252), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμης, κατά της τραστοζουμάμης, και κατά της βουβαλοουρονιδάσης άλφα που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 8,5% (21/248), 2,4% (6/248), και 6,7% (16/240), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμάμης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμης ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη και σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστοζουμάμης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμης, κατά της τραστοζουμάμης και κατά της βουβαλοουρονιδάσης άλφα μετά τη θεραπεία με Phesgo είναι άγνωστη. **Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη στο Phesgo (ή αντίστροφα):** Η μελέτη M040628 διερεύνησε την ασφάλεια της αλλαγής ανάμεσα στην ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη και στο υποδόριο Phesgo (Σκέλος Α) και αντίστροφα (Σκέλος Β) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση των ασθενών για το Phesgo (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδιασμού της μελέτης). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Α, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕΣ κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Β, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕΣ κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμού 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phesgo. Τα ποσοστά προ της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<6%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5.

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της περτουζουμάμης με ενδοφλέβια περτουζουμάμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, αναμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, διαγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υπαγωγισαμία και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι ≥ 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=418) σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών (n=2926). Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της περτουζουμάμης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Κυπρός:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοσελίδα: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 24 Ιουνίου 2021**  
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.  
υπό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.



# Stivarga<sup>®</sup>

(regorafenib) tablets

## Το Stivarga ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με, ή δεν θεωρούνται υποψήφιοι για, διαθέσιμες θεραπείες. Αυτές συμπεριλαμβάνουν χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη, θεραπεία με αντι-VEGF και θεραπεία με αντι-EGFR.
- μη χειρουργήσιμους ή μεταστατικούς γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST) οι οποίοι υποτροπιάσαν κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με ιματινίμη και σουνιτινίμη ή είναι μη ανεκτικοί στη θεραπεία αυτή.
- ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με σοραφενίμη.

PR-STI-GR-0012-1

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:  
Bayer AG, 51368 Leverkusen, Γερμανία  
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου άδειας  
κυκλοφορίας στην Ελλάδα: Bayer Ελλάς ABEE  
Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι,  
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου άδειας  
κυκλοφορίας στην Κύπρο:  
Novagem Ltd, Τηλ:00357 22483858

Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης  
Τηλ: +30 210 6187742, Fax: +30 210 6187522  
Email: medinfo.gr.cy@bayer.com

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία Bayer Hellas.

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

**Teva Grastim<sup>®</sup>**  
(filgrastim)

**30 MIU, 48 MIU**

KAK: TEVA GmbH, GERMANY

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

**Myocet<sup>®</sup> liposomal** |

2mg/ml(50 mg) (liposomal doxorubicin)

KAK: TEVA B.V., THE NETHERLANDS

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Pazenir<sup>®</sup>**

5 mg/ml  
(paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles)

KAK: RATIOPHARM GmbH, DEUTSCHLAND

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Armisarte<sup>®</sup>**

25 mg/ml BTx1VIALx20ML  
(pemetrexed as pemetrexed diacid)

KAK: ACTAVIS GROUP PTC EHF., ICELAND

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Actiq<sup>®</sup>**  
(fentanyl citrate)

200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1.200 mcg

KAK: TEVA PHARMA B.V., HAARLEM, THE NETHERLANDS

Τρόπος διάθεσης: Ειδική συνταγή για φάρμακα που υπάγονται στις διατάξεις του Ν.1729/87, Πίνακας Γ.

**www.teva.gr**

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

- Νοσοκομειακές Τιμές:**
- TEVAGRSTIM INJ.SO.INF 30MIU BTx 5PF.SYR: 122,83€ • TEVAGRSTIM INJ.SO.INF 48MIU BTx 5PF.SYR: 198,23€
  - PAZENIR PD.SUS.INF 5MG/ML BTx1 vial x100 mg: 123,14€ • MYOCET P.D.S.CD.I 2MG/ML BT x 2: 698,45€
  - ARMISARTE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1VIALx20ML: 712,92€ • ACTIQ LOZ 200MCG/LOZEN BTx30: 126,65€
  - ACTIQ LOZ 400MCG/LOZEN BTx30: 135,51€ • ACTIQ LOZ 600MCG/LOZEN: 136,35€
  - ACTIQ LOZ 800MCG/LOZEN BTx30: 136,35€ • ACTIQ LOZ 1200MCG/LOZ BTx30: 136,35€

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Specifar A.B.E.E., κατόπιν αιτήσεως.

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

**Συν-προώθηση: Specifar A.B.E.E., Έδρα/Εργοστάσιο:**  
28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, 123 51  
**Γραφεία Εμπορικού Τμήματος:**  
Λεωφ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25  
Τηλ: 211 8805000 Fax: 211 8805120  
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 000228201000

 **Ivor**<sup>®</sup>  
Bemiparin sodium

 **IvorMAX**<sup>®</sup>  
Bemiparin sodium

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ivor 2.500 IU anti-Xa/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 2.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα (ισοδύναμη με 12.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμο διάλυμα). Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόγων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ:** IVOR 2.500 IU anti-Xa/0,2 ml BT x 10 PFSYR A.T.: 22,25 €

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ivor 3.500 IU anti-Xa/0,2 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 3.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα (ισοδύναμη με 17.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμο διάλυμα). Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόγων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ:** IVOR 3.500 IU anti-Xa/0,2 ml BT x 2 PFSYR A.T.: 10,74 € BT x 10 PFSYR A.T.: 36,05 € BT x 30 PFSYR A.T.: 120,83 €

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** IvorMAX 25.000 IU anti-Xa/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 25.000 IU (anti-Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμο διάλυμα, Ισοδύναμη με: 5.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα, 7.500 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,3 ml προγεμισμένη σύριγγα, 10.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,4 ml προγεμισμένη σύριγγα. \* Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόγων, βλ. παράγραφο 6.1. **Συσκευασίες/Τιμές:** IVORMAX 25.000 IU anti-Xa/ml, 5.000 IU anti-Xa/0,2 ml BTx2 PFSYR. A.T.: 21,86€, 7.500 IU anti-Xa/0,2 ml BTx2 PFSYR. A.T.: 19,08€, 10.000 IU anti-Xa/0,2 ml BTx2 PFSYR. A.T.: 23,33€

**ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες. (Άχρωμο ή ελαφρώς κίτρινο, διαγυή διαλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** BIANEE A.E. - Οδός Τατσιού, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 16-12-2016

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ κατόπιν αιτήσεως.



BIANEE A.E. - Έδρα : οδός Τατσιού, 18\* χλμ. Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας 146 71 Ν. Ερυθραία Αττικής, Ταχ. Θυρίδα 52894, 146 10 Ν. Ερυθραία  
Τηλ. : 210 8009111 • Fax: 210 8071573 • E-mail: mailbox@vianex.gr • WEBSITE: www.vianex.gr  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδήμου 113, 562 24 Εύσμος Θεσσαλονίκης Τηλ.: 2310 861683

**ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ.** 000274201000

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





ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Peglarg 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο εγχείρημα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ** Peglarg 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο εγχείρημα Κάθε προγεμισμένο εγχείρημα περιέχει 6 mg pegfilgrastim\* με 0,6 ml ενέσιμο διαλύτη. Η συγκέντρωση, βάσει του ημι κρίσιμου, είναι 10 mg/ml\*\*.

\*Παρόμοια σε κύτταρα *Escherichia coli* με εφαρμογή τεχνολογίας αναδιπλασιασμού DNA, ακολουθούμενη από σύζευξη με πολυαυθεντική (PEG). \*\*Η συγκέντρωση είναι 20 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το τύμπαν PEG. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα. Διαλύει, άφρονο ενέσιμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Μείωση της διάρκειας της ουδεροποίησης και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδεροποίησης σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν καταπορητική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου ή/και με εξαίρεση τη χρόνια μελοειγική λευχαιμία και τη μυελοπλαστική σύνδρομο). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση [υπερδοσολογία]:** Προκειμένου να βελτωθεί η ανευαισθησία των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ουσία του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με ευκρίνεια. **Όξεία μελοειγική λευχαιμία (AML):** Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρά ουδερογενή σε ασθενείς με *de novo* AML (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ο G-CSF μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μελοειγικών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μελοειγικά κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μελοειγική λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή AML. Συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάγνωσης του μεταστατικού του θλαστήων της χρόνιας μελοειγικής λευχαιμίας από την AML. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* οξεία μελοειγική λευχαιμία ηλικίας < 55 ετών με κατανοητή κλίση (15,17) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχει διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης καταπορητικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα σχήματα δόσεων. **Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάχυση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών βηθισμών ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως δύσπνοια, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινοβελονή οξεία πνευμονικών βηθισμών, και η επίδειξη της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδεροποιητών, πρέπει να αποδοθεί στην οξεία πνευμονία αναπνευστικής δυσχέρειας ενήλικων (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της pegfilgrastim, κατά την κρίση του ιατρού, και να δοθεί κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπειραματοκρίση:** Έχει αναφερθεί σπειραματοκρίση σε ασθενείς που λαμβάνουν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα περιστατικά σπειραματοκρίσεως επιλύονται μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάληψη ούρων. **Σύνδρομο διασφύξης τριχοειδών:** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διασφύξης τριχοειδών έπειτα από χορήγηση G-CSF και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπολευκοκυτταίωση, οίδημα και αμυοκνέωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διασφύξης τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθεμερινή συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνης:** Γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνης, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θάνατο, κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνα θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (πχ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνης σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο στήθος. **Φροβίωση και αναμία:** Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποτελεί τη φροβίωση και την αναμία διότι πλήρως δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρά φροβίωση. **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μελοειγική λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα:** Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά τη διακοπή, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μελοειγικής λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Τα παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. **Δρεπανοκυτταρική αναμία:** Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρικής νόσου. Θα πρέπει να παρακολουθούν τις κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή συσχέτιση του φαρμακευτικού προϊόντος αυτού με διάγνωση σπλήνα και αιγαιοσπασματικές κρίσεις. **Λευκοκυττάρωση:** Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC)  $100 \times 10^9/l$  ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των WBC είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 έως 48 ώρες από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδράσεις και την πιθανότητα λευκοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της βηθισίας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα  $50 \times 10^9/l$  μετά από το αναμενόμενο ναύρι, το φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. **Υπερευαίσθησία:** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαίσθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζονται κατά την αρχική ή την επαναληπτική θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόλις σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαίσθηση. Μη χορηγήστε pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαίσθησης στην pegfilgrastim ή στην filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία, και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για αρκετές ημέρες. **Σύνδρομο Stevens Johnson** ή σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θάνατο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινήσει εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. **Αυτοανοσώδη νόσητα:** Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι αριθμοί παθολογικών αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δευτερευόντως αντισώματα όπως αντισώματα με όλα τα βιολογικά. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα. **Ασπιδίτιδα:** Έχει αναφερθεί ασπιδίτιδα μετά τη χορήγηση filgrastim ή pegfilgrastim σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρκίνο. Στα συμπτώματα που παρουσιάζονται συγκαταλέγονται πυρετός, κοιλιακός πόνος, αδύναμη κακοήγηση, σφραγισιά και αυξημένα δείκτες φλεγμονής (πχ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και αριθμός WBC). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ασπιδίτιδα διαγιγνώσκεται με άσηχη τομογραφία και γενικά υποχωρεί μετά τη διακοπή της χορήγησης filgrastim ή pegfilgrastim. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Καταστολή PBPC:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Peglarg στην κληρονομική πρωτογενή αποκατανομή σε ασθενείς ή σε υγιείς δωρητές δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. **Άλλες ειδικές προφυλάξεις:** Αιμική αιμοστατική δραστηριότητα του μεσού του οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές βητικές αλλαγές της απεκρίσεως των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται το αποτέλεσμα της απεκρίσεως των οστών. **Εκδόχα με γνωστή δράση:** **Σορβιτάνη:** Η δραστική ουσία της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτάνη (ή φρουκτοζή) και η με τη διατροφή λήψη σορβιτάνης (ή φρουκτοζής) μπορεί να λαμβάνονται υπόψη. **Νάτριο:** Το Peglarg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση 6 mg, είναι άφρονο ουσιαστικά "ελεύθερο νάτριο". **Όλα οι ασθενείς:** Το κείμενο της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει έφρο ποσό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. **4.8 Αντεπιθύμητες ενέργειες:** **Σύννοση του προσώπου αλλοίωση:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συνήθως ήταν πόνος στο στόμα (πολύ συχνός  $\geq 1/10$ ) και μυοσκελετικός πόνος (συχνός  $\geq 1/100$  έως < 1/10). Ο πόνος στο στόμα έχει κανόνα ήμισυ έως μείτρια ενήλη, ήταν παροδικός και μίπορο σε αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά όπως πρεμισόλονη ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαίσθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αιγαιοσυστακτικής, δισπασίας, ερυθρήματος, εξήγισης, και ύπωσης προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επαναληπτικές χορηγήσεις, με pegfilgrastim (όχι συχνός  $\geq 1/1.000$  έως < 1/100). Σοβάρες αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim (όχι συχνός) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διασφύξης τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερηθεί η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως < 1/100) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση G-CSF. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω. Η Ηπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπλήνης, συμπεριλαμβανομένων μερικών θάνατων, περιπτώσεων δεν αναφέρονται συχνά μετά από τη χορήγηση με pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της διάχυσης πνευμονίας, του πνευμονικού οίδηματος, των πνευμονικών βηθισμών και της πνευμονικής ίνωσης έχουν αναφερθεί. Όχι συχνές περιπτώσεις, όπως η επίδειξη αναπνευστικής ανεπάρκειας ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνός σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναμία) (βλ. παράγραφο 4.4). **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Όχι συχνά περιστατικά συνδρόμου Sweet έχουν αναφερθεί, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, υποκειμενικές αιματολογικές κοκκίαισες μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο. Όχι συχνά περιστατικά δερματικά αγγειιδίδια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pegfilgrastim. Ο μηχανισμός της αγγειιδίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim είναι άγνωστος. Αντιδράσεις της θέσης ενέσισης συμπεριλαμβανομένου του ερυθρίματος της θέσης ενέσισης (όχι συχνός) καθώς και πόνος στη θέση της ενέσισης (συνήθως συμπεριλαμβανομένου έχουν παρατηρηθεί στην αρχική ή σε επαναληπτικές θεραπείες με pegfilgrastim. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά λευκοκυττάρωσης (WBC > 100 × 10<sup>9</sup>/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστροφή, όπως μέτριας αύξησης του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνός. Αναστροφή, όπως μέτριας αύξησης του επιπέδου της γαλακτικής αφυδρογονάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνός σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από καταπορητική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συ-

**Πίνακας λίστας ανεπιθύμητων ενεργειών:** Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε κλινικές δοκιμές και αυθαίρετες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία εμφάνισης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνός ( $\geq 1/10$ )	Συχνός ( $\geq 1/100$ έως < 1/10)	Όχι συχνός ( $\geq 1/1.000$ έως < 1/100)	Σπάνιος ( $\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000)
<b>Νεφρολόγιο</b> καλοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο <sup>1</sup> Όξεία μελοειγική λευχαιμία <sup>1</sup>	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		θρομβοπενία <sup>1</sup> Λευκοκυττάρωση <sup>1</sup>	Δρεπανοκυτταρική αναμία με κρίση <sup>2</sup> Σπληνομεγαλία <sup>2</sup> Ρήξη σπλήνης <sup>2</sup>	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος</b>			Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας Αναφυλαξία	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			Αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Κεφαλαλγία <sup>1</sup>			
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			Σύνδρομο διασφύξης τριχοειδών <sup>1</sup>	Ασπιδίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενήλικων (ARDS) <sup>2</sup> Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάχυση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις και πνευμονική ίνωση) Ασπιδίτιδα	Πνευμονική αμοφοργία
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		Ναυτία <sup>1</sup>		
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδεροκυτταρική δερματίτιδα) <sup>2</sup> Δερματική αγγειιδίτις <sup>2</sup>	Σύνδρομο Stevens-Johnson
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Όστικος πόνος,	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, σφραγισιά, μυοσκελετικός πόνος, σκευαλγία)		
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			Σπειραματοκρίση <sup>2</sup>	
<b>Καταστάσεις και γαστρεντερικές της οδού χορήγησης</b>		Πόνος στη θέση της ενέσισης <sup>1</sup> Μη-καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ενέσισης <sup>2</sup>	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογονάσης ή της αλκαλικής φωσφατάσης <sup>1</sup> Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.  
<sup>2</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια προορίζεται μόνο για παρακολούθηση μετά τη κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προορίζεται από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε ενένα τυχοποιημένες κλινικές δοκιμές.

χνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της αμινοτρανφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπιδίτιδας αμινοτρανφεράσης (AST) σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κατάπορητική χημειοθεραπεία. Οι αυξησεις αυτές ήταν παροδικές και επεστράφησαν στις αρχικές τιμές. Αιχμώδεις κίνδυνοι MDS/AML έπειτα από θεραπεία με το Peglarg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε με επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά φροβίωσης. Περιστατικά συνδρόμου διασφύξης τριχοειδών έχουν αναφερθεί μετά την χορήγηση του φαρμάκου με τη χρήση G-CSF. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά μείωση σε ασθενείς με προχωρημένη κληρονομική νόσο (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη επίδραση σφάρα αναπνευστικών ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (82%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται ήταν οστικός πόνος (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση εκδόχων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η άμεση παρακολούθηση της εξέλιξης οφθαλμικών-κνίδων του φαρμακευτικού προϊόντος. Άμεσα από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας η παρακολούθηση να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα Τηλ: +30 21 3204380/337, φάξ: +30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.efpi.gr>. **7. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Accord Healthcare S.L., World Trade Center, Mol de Barcelona, s/n, Edifici Estel, 08039 Barcelona, Ισπανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/18/131/002. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ:** 21 Σεπτεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ:** 15 Ιουλίου 2021. **11. Αποστολέας πληροφοριών για τα παρόντα φαρμακευτικά προϊόντα είναι διαθέσιμος στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu> **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΗΤΗ, Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ Η ΕΝΑΡΧΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΔΕΧΤΑΙ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΥΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ.****

Ελλάδα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
Περιεκτικότητα 6MG/0,6ML (10MG/ML)	1 προγεμισμένο εγχείρημα + 1 τολέμο με οινόπνευμα	375,37€

Η σύνταξη ΠΧΤ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα xxx του παρόντος εντύπου. Για περαιτέρω πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΤ που διατίθεται από την WIN MEDICA A.E., κατόπιν αιτήσεως.

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



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

## Προοπτική για την Ελληνική Οικονομία

Στη DEMO, περισσότερο από 50 χρόνια, δημιουργούμε ποιοτικά φάρμακα «ισχυρής δράσης» για την Ελληνική Οικονομία. Με επίκεντρο την έρευνα, την καινοτομία και την υγιή επιχειρηματική ανάπτυξη, παράγουμε τα φαρμακευτικά μας προϊόντα στην Ελλάδα, στο μεγαλύτερο εργοστάσιο της ΝΑ Ευρώπης. Συνεχίζουμε τις επενδύσεις στη χώρα και στους ανθρώπους, εξασφαλίζοντας εκατοντάδες θέσεις εργασίας και νέες ευκαιρίες απασχόλησης.

Αυτή είναι η δική μας δραστική ουσία:

**Επενδύσεις στην Ανάπτυξη της Οικονομίας.**



**960+**  
εργαζόμενοι



**57%**  
των εργαζομένων είναι  
ηλικίας κάτω των 40 ετών



**57.000**τ.μ.  
συνολική έκταση



**4**  
μονάδες παραγωγής



**85+**  
χώρες  
δραστηριοποίησης



**84%**  
της ετήσιας παραγωγής  
εξάγεται σε 5 πείρους



**2.500+**  
εγκεκριμένα  
σκευάσματα



**27**  
βραβεία για την  
επιχειρηματική πορεία και  
την κοινωνική υπευθυνότητα

**Ελληνικά Φάρμακα  
με Παγκόσμια Εμβέλεια**



**DEMO** ΑΒΕΕ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

# BINOCRIT<sup>®</sup>

epoetin alfa

# ZARZIO<sup>®</sup>

filgrastim

BINOCRIT/11/2021

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 Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του κάθε Προϊόντος.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

**KAK:** Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

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

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

Προωθείται από την εταιρεία:



**DEMO** ABEE  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>ο</sup> χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

145 68 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

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



# Υπερβαίνοντας τον Φόβο του Τρυπήματος



PELGRAZ ACC-02\_12/2021

**WinMedica**  
Serving Health for Life

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας  
Accord Healthcare S.L.U.

**accord**  
The Evolution of Generics

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του εντύπου.  
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ από την Win Medica A.E. κατόπιν αιτήσεως.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε  
στην εταιρεία: WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35  
15238 Χαλάνδρι  
Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827  
info@winmedica.gr, [www.winmedica.gr](http://www.winmedica.gr)

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



Orlik G, Vrhel V, Corniawska-Matraska J, Posten Board 071. Can Fear Of Injection Be Managed By Autoinjectors? Internet. Survey With Healthcare Professionals About Neutropenic Patients. European Journal of Oncology Pharmacy. October 2018; Vol.1, Issue 05: 044-45.