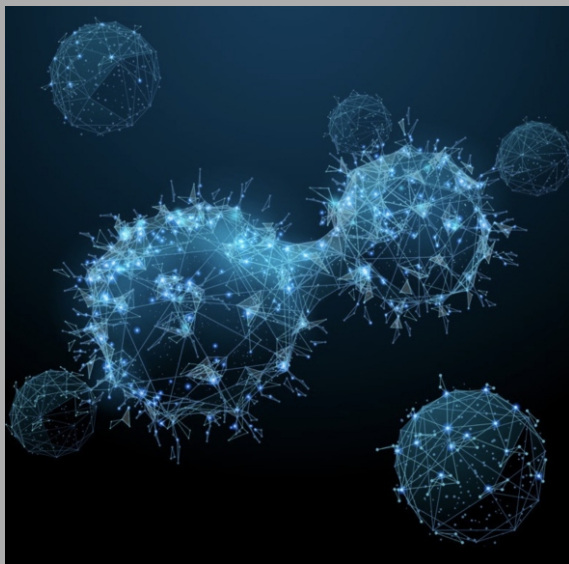




ΟΜΑΔΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ



Υπό την αιγίδα
του Ιατρικού Συλλόγου Σερρών

Σέρρες 16-17 Οκτωβρίου 2021
Ξενοδοχείο Ερωδιός
Λιθότοπος Σερρών

www.forucongress.com

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

FORUM CONGRESS
& TRAVEL

ΜΗΤΕ 0933Ε60000073100

Μητροπόλεως 24, 54624 Θεσσαλονίκη, www.forumcongress.com

Τηλ.: +30 2310 257 128, Fax: +30 2310 231 849, E-mail: info@forumcongress.com



1^η γραμμή συστηματικής θεραπείας ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)

Η δύναμη του συνδυασμού, για το όφελος των ασθενών

TECENTRIQ® + AVASTIN®



Νέα ένδειξη¹

Το Tecentriq®, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία.

Βιβλιογραφία: ΠΧΠ TECENTRIQ® και Avastin®

Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως



Tecentriq 1,200 mg
πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τρόπος Διάθεσης Tecentriq®:

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

Tecentriq 1,200 mg: Ελλάδα Α.Τ.: 4,569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €



Avastin 25 mg/ml
πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τρόπος Διάθεσης Avastin®:

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

Avastin 100mg: Ελλάδα Α.Τ.: 289,10 € - Ν.Τ.: 218,96 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 399,62 €

Avastin 400mg: Ελλάδα Α.Τ.: 1007,10 € - Ν.Τ.: 809,70 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 1279,18 €.



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

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

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E, είτε αποστέλλοντας e-mail (hellasdrugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνώντας (+30 2106166100).

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Εκλεκτοί προσκεκλημένοι.

Με ιδιαίτερη χαρά, σας καλωσορίζω στην διημερίδα με θέμα :Νέα δεδομένα στην ογκολογία.

Ο καρκίνος αποτελεί παγκοσμίως μείζονα αιτία θανάτου. Δυστυχώς, το άγχος για την ασθένεια αυτή, ολοένα και αυξάνεται, εξαιτίας των δημογραφικών αλλαγών και των συνθηκών ζωής.

Ο ρόλος της έρευνας είναι σημαντικός ,αφου,έχουμε εντυπωσιακά αποτελέσματα,τόσο με τα σύγχρονα χημειοθεραπευτικά,που συμβάλουν στην αύξηση της επιβίωσης,όσο και με τις διάφορες γονιδιακές εξετάσεις,που βοηθούν στην αποφυγή επιθετικών θεραπευτικών πρακτικών.

Επιπλέον,οφείλουμε να εισαγάγουμε την πρωτογενή πρόληψη. Να εξαφανίσουμε τους κύριους παράγοντες κινδύνου,όπως την ανθυγιεινή διατροφή,την έλλειψη άσκησης,την κατανάλωση αλκοόλ,το κάπνισμα.

Οσον αφορά την θεραπεία,η ανάπτυξη φροντίδας βασισμένη σε πρωτόκολα και κοινές κατευθυντήριες γραμμές,είναι απαραίτητα για την καλύτερη ποιότητα ζωής και την επιβίωση του ασθενούς.

Η εστίαση στην διατήρηση της αξιοπρέπειας του εξάλλου, αντικατοπτρίζει τον πολιτισμό μας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλλαν στην πραγματοποίηση αυτής της διημερίδας,η οποία ελπίζω μελλοντικά να αποτελεί μία εκδήλωση,πόλο έλξης για τον Νομό μας.

Ο πρόεδρος της Διημερίδας

Ευάγγελος Χρηστακίδης
Παθολόγος- Ογκολόγος

16 Οκτωβρίου 2021

09:00-10:00

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Προεδρείο: Ευάγγελος Χρηστακίδης

Διαιτητική αντιμετώπιση ογκολογικού ασθενούς
Κωνσταντίνος Μητουσουδης

Συναισθηματικά και ψυχολογικά στάδια του ογκολογικού ασθενή
Κωνσταντίνος Πασχαλίδης

10:00-12:00

Προεδρείο: Χρήστος Μαγγάογλου ,Κωνσταντίνος Βλάχος

Ο ρόλος του οικογενειακού ιατρού στον ογκολογικό ασθενή
Βασίλης Γκόλιας

Υπέρταση
Αρετή Τριανταφύλλου

Επείγουσες καταστάσεις στον ογκολογικό ασθενή
Παρασκευή Χρηστακίδου

12:00-12:30

Διάλειμμα Καφέ

12:30-14:00

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Προεδρείο: Δημήτριος Μπαλαξής

Βιοψία φρουρού λεμφαδένα στη διαχείριση του καρκίνου του ενδομητρίου. Ποιά η θέση της στην συγχρονη κλινική πράξη;
Κωνσταντίνα-Φρειδερίκη Τσίτσιλα

Εχει θέση το καθολικό screening στην ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών;
Μαρία Αποστολίδου

Φλεγμονώδεις και προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας. Κατανοώντας τα αποτελέσματα του test Παπ Ευαγγελία Τσακμάκη

14:00-17:00

ΔΙΑΚΟΠΗ

17:00-19:00

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Προεδρείο: Χάρης Τσιώνης

Η πρόληψη στον καρκίνο του παχέως εντερου
Κωνσταντίνος Μυστακίδης

Ενδείξεις ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πρωκτού
Στυλιανή Στυλιανίδου

Νεότερες εξελίξεις στον γαστροοισοφαγικό καρκίνο
Ράνια Ρωμανίδου

Σύγχρονη Χειρουργική Αντιμετώπιση του καρκίνου
του παγκρέατος
Δημήτριος Γιακουστίδης

19:00-19:15 Διάλειμμα Καφέ

19:15-20:45 **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**
Προεδρείο: Κατερίνα Μήτκα

Ο ρόλος του Pet scan στην επανασταδιοποίηση του καρκίνου του
πνεύμονα μετά απο ανοσοθεραπεία
Δημήτριος Δρούγκας

Διάγνωση μονήρους όζου με υπέρηχο
Ζαρογουλίδης Παύλος

Μονοπάτι BRAF στον καρκίνο του πνεύμονα
Χρηστακίδης Ευάγγελος

20:45-21:15 Εναρκτήρια ομιλία Χαιρετισμοί



AENORASIS

Intuition in Healthcare



Nivestim™
filgrastim



Retacrit™
epoetin zeta



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

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την
Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία

PF-NIV-GRC-0007-MAR21

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:



Τοπικός Αντιπρόσωπος:



AENORASIS
Intuition in Healthcare

ΑΘΗΝΑ: Τραπεζούντος 17 & Α. Παπανδρέου, 151 27 Μελίσσια
Τηλ.: 210 61.36.332, Fax: 210 81.05.298

ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Δελφών 17, Πιυλαία 555 35
Τηλ.: 2310 326.136, Fax: 2310 306.790

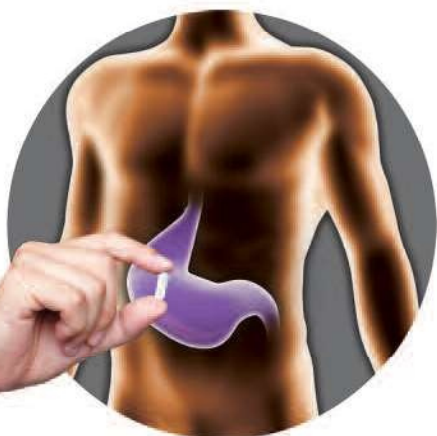


Teysuno[®]

TEGAFUR

GIMERACIL

OTERACIL



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

NORDIC
GROUP



Διανέμεται από την:

AENORASIS
Intuition in Healthcare

17 Οκτωβρίου 2021

09:00-10:00

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Προεδρείο: Ευαγγελία Βελλιάρη, Αναστασία Σαρακατσάνη

Κοινωνικές διαστάσεις του καρκίνου. Νοσηλευτική παρέμβαση
Βασιλική Δρουμαλιά, Σουλτάνα Τζήμα

Ογκολογικός Ασθενής και συσκευές ενδοφλέβιας πρόσβασης
Βασιλική Κρίκη

Προοπτικές και Νεότερα δεδομένα στον παιδικό καρκίνο,
νοσηλευτική προσέγγιση
Πασχαλία Σύκα - Ευαγγελία Βελλιάρη

Λεμφοίδημα-μια σοβαρή επιπλοκή
Νικολέτα Γαρουφαλίδου - Ευαγγελία Βελλιάρη

11:00-11:30

Διάλειμμα καφέ

11:30-12:30

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Προεδρείο: Ευάγγελος Χρηστακίδης

Πρόληψη και χειρουργική αντιμετώπιση στον καρκίνο του μαστού
Άκης Ρόιδος

Ο ρόλος του Παθολογοανατόμου στην Διάγνωση και Μοριακή
Ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού.
Ματθαίος Μπόμπος

12:30-13:00

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Προεδρείο: Απόστολος Παπαλάκης, Δημήτριος Παπαδόπουλος

Νεότερα δεδομένα στον μεταστατικό ορμονοευαίσθητο
καρκίνο του προστάτη
Δημήτριος Ζηνολίδης

13:00-15:00

Διακοπή

15:00-16:00

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Προεδρείο: Πασχάλης Χατζηπαντελής

Εξωτερικός Ποιοτικός Έλεγχος στις μοριακές εξετάσεις ογκολογίας
Έλενα Τζημαγιώργη

Tumor agnostic biomarkers: αναδιατάξεις στα γονίδια NTRK
Γαρυφαλιά Καρπώνη

16:00-16:30

Διάλειμμα Καφέ

16:30-18:30 Προεδρείο: Ευάγγελος Χρηστακίδης , Κωνσταντίνος Βλάχος

Η βιταμίνη D και η σημασία της
Δημήτριος Ζεμαδάνης

Ακτινική υπερκεράτωση και καρκίνος δέρματος
Αντώνιος Τσαρτσάρakis

Ρετινοβλάστωμα:Ο συχνότερος οφθαλμικός όγκος της
παιδικής ηλικίας
Στέλλα Γλάχτσιου

18:30-20:30 Συζήτηση - Συμπεράσματα

Λήξη Διημερίδας

PecFent®
 ΡΩΝΚΟ ΕΚΝΕΦΩΜΑ ΚΙΤΡΙΚΗΣ ΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗΣ

Abstral®
 ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑ ΔΙΣΚΙΑ ΚΙΤΡΙΚΗΣ ΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗΣ

Παρασκευαστής: **YOWA KIRIN**

YOWA KIRIN

Βασικά στοιχεία για την ασφαλή χρήση του φαρμάκου
 Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης
 Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης για
 όλα τα φάρμακα
 Συμπληρωματικές πληροφορίες: **ΔΕΛΤΙΟ ΠΡΟΒΛΕΨΕΩΣ**

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΙΣΜΟΣ:

anaBIOsis
 pharmaceuticals

Αθήνα: Παράκλητος Α. Είληψ: 3-7, ΤΕ 14122 Μία Ηρόδοτου Ακρόαση,
 τηλ: 210 271 1030, fax: 210 271 2001
 Θεσσαλονίκη: Είληψ: 3-7, ΤΕ 55535 Θεσσαλονίκη,
 τηλ: 21 10 4893 60, fax: 21 10 4893 96
 email: info@anabiosis.gr • site: www.anabiosis.gr

Α. ΠΑΡΑΚΛΗΤΟΣ 2003

ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ _ ΟΜΙΛΗΤΕΣ

ΜΑΡΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ, Ειδικευόμενη στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του ΓΝ Σερρών.

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΒΕΛΙΑΡΗ, Προϊσταμένη Α' Παθολογικού Τομέα και Μονάδος Χημειοθεραπείας Γ.Ν.Ν. Σερρών

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΛΑΧΟΣ, Επιμελητής Β Γενικής Ιατρικής, Κέντρο Υγείας Ροδόπολης

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΓΑΡΟΥΦΑΛΙΔΟΥ, Τ.Ε. Νοσηλεύτρια Μονάδος Χημειοθεραπείας Γ.Ν.Ν. Σερρών

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΙΑΚΟΥΣΤΙΔΗΣ, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής -Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ

ΒΑΣΙΛΗΣ ΓΚΟΛΙΑΣ, MD, MSc, PhD Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός Συντονιστής Επιστημονικής Λειτουργίας ΚΥ Στρυμονικού Σερρών Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Κλινικής Φαρμακολογίας Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ.

ΣΤΕΛΛΑ ΓΛΑΧΤΣΙΟΥ, Ιδιώτης Χειρουργός Οφθαλμίατρος, έδρα Σιδηρόκαστρα, Παράρτημα Ηράκλεια

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΡΟΥΓΚΑΣ, Πυρηνικός Ιατρός Επιστημονικός υπεύθυνος τμήματος PET/CT Βιοιατρική Θεσσαλονίκης

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΔΡΟΥΜΑΛΙΑ, ΤΕ Νοσηλεύτρια Ψυχικής Υγείας Τμήμα Μονάδα Χημειοθεραπείας

ΠΑΥΛΟΣ ΖΑΡΟΓΟΥΛΙΔΗΣ, M.D, Ph.D Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Γενική Κλινική Euromedica Θεσσαλονίκη

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΕΜΑΔΑΝΗΣ, Επικουρικός Ορθοπαιδικός στο Κέντρο Υγείας Αλεξανδρούπολης

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΗΝΟΛΙΔΗΣ, Χειρουργός - Ουρολόγος , Νιγρίτα Σερρών

ΓΑΡΥΦΑΛΙΑ ΚΑΡΠΟΝΗ, Μοριακή Βιολόγος-Γενετίστρια Υπεύθυνη Τμήματος Μοριακής Διαγνωστικής Μικροδιαγνωστική, Θεσσαλονίκη

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΡΙΚΗ, Σχης (ΥΝ) Κρίκη Βασιλική, RN, MSc, Πνη Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου & Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας 424 ΓΣΝΕ

ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΑΓΓΑΟΓΛΟΥ, Επιμελητής Α' Γεν. Ιατρικής, Κέντρο Υγείας Ηράκλειας Σερρών

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΜΗΤΚΑ, MD MSc Πνευμονολόγος Φυματιολόγος , Επιμελήτρια Α' Γ.Ν. Σερρών

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΗΤΟΥΣΟΥΔΗΣ, Διατροφολόγος - Διαιτολόγος

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΑΛΑΞΗΣ, Διευθυντής Μ/Γ κλινικής Γ.Ν Σερρών Διευθυντής ιατρικής υπηρεσίας Γ.Ν Σερρών

ΜΑΤΘΑΙΟΣ ΜΠΟΜΠΟΣ, Παθολογοανατόμος, Επ. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών Σχολή Επιστημών Υγείας ΔΙΠΑΕ & Επιστημονικός Συνεργάτης "Μικροδιαγνωστική" ΕΕ, Θεσσαλονίκη

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΥΣΤΑΚΙΔΗΣ, Γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Χειρουργός Ουρολόγος, Σέρρες
ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΠΑΠΑΛΑΚΗΣ, MD, FEBU, Msc Ουρολόγος Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΓΝΘ "Ο ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ"

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Ψυχίατρος - Ψυχοθεραπευτής, Διδάκτωρ Ιατρικής - Επιστημονικός Υπεύθυνος του Κέντρου Ψυχικής Υγείας & Εθισμών και των Μ.Ο.ΘΕ Ο.ΚΑ.ΝΑ του Γ. Ν. Σερρών και Γ. Ν. Καβάλας



OPDIVO. +
(nivolumab)

YERVOY.
(ipilimumab)

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

 **Bristol Myers Squibb™**

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

Βεβαιώστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αποδοτικά
ΟΛΕΣ τις αναπαραγωγές ενέργειας για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμμετέχοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Με αφετηρία το 1911, δραστηριοποιούμαστε παραδοσιακά στον χώρο του φαρμάκου με πυξίδα μας την Καινοτομία στην Υγεία.

Δημιουργήσαμε έναν ολοκληρωμένο φαρμακευτικό Όμιλο στην Ελλάδα με έντονη διεθνή δραστηριότητα. Υλοποιούμε διαρκώς καινοτόμες εφαρμογές σε κάθε πεδίο δράσης μας, αποτελώντας σταθερά έναν ενεργό πολίτη με σημαντικό αποτύπωμα στην κοινωνία.

110 χρόνια μετά, με όραμα, γνώση και εμπειρία, παραμένουμε προσηλωμένοι στον στόχο μας για βελτίωση της ποιότητας ζωής του Ανθρώπου.

Και συνεχίζουμε...



lavipharm.com

ΑΚΗΣ ΡΟΙΔΟΣ, Χειρουργός Μαστού.MD.PhD Μετεκπαιδευθείς στο NHS OXFORD University hospitals

ΡΑΝΙΑ ΡΩΜΑΝΙΔΟΥ, Παθολόγος Ογκολόγος Επιμελήτρια Β΄ Νοσοκ. Γιαννιτσών
ΣΤΥΛΙΑΝΗ ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΟΥ, Ακτινοθεραπεύτρια Ογκολόγος MD, MSc, PhD(c),
Επιμελήτρια Α', Επιστημονική Υπεύθυνη Τμήματος Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Π.Γ.Ν.Θ.ΑΧΕΠΑ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΣΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗ, Τομεάρχης Παθολογικού Τομέα Γ.Ν. Σερρών
ΠΑΣΧΑΛΙΑ ΣΥΚΑ, ΤΕ Νοσηλεύτρια Μονάδα Χημειοθεραπείας Γ.Ν. Σερρών
ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΤΣΑΡΤΣΑΡΑΚΗΣ, Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος Επιμελητής Β'
Γ.Ν. Σερρών

ΣΟΥΖΑΝΑ ΤΖΗΜΑ, ΤΕ Νοσηλεύτρια Ψυχικής Υγείας Τμήμα Μονάδα
Χημειοθεραπείας

ΕΛΕΝΑ ΤΖΗΜΑΓΙΩΡΓΗ, Τεχνικός υπεύθυνη & Υπεύθυνη Ποιότητας Εργαστηρίων
Μικροδιαγνωστική ΕΕ

ΑΡΕΤΗ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, ΑΠΘ
Γ' Παθολογική κλινική Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΚΜΑΚΗ, Ειδικευόμενη Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Μ/Γ Κλινική,
Γ. Ν. Σερρών

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΦΡΕΙΔΕΡΙΚΗ ΤΣΙΤΣΙΛΑ, Ειδικευόμενη Μαιευτικής και
Γυναικολογίας, Μ/Γ Κλινική, Γ. Ν. Σερρών

ΧΑΡΗΣ ΤΣΙΩΝΗΣ, Γαστρεντρολόγος, Πρόεδρος Επαγγελματικής Ένωσης

ΠΑΣΧΑΛΗΣ ΧΑΤΖΗΠΑΝΤΕΛΗΣ, Γαστρεντερολόγων Ελλάδος, ΕΠΕΓΕ. Σέρρες
Παθολογοανατόμος, ΠΓΝΑ, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΡΗΣΤΑΚΙΔΗΣ, Παθολόγος Ογκολόγος Γ.Ν Σερρών

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΧΡΗΣΤΑΚΙΔΟΥ, Παθολόγος Επειγοντολόγος Επιμελήτρια Β στο
τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Με σύμμαχο το χρόνο



Η διαφήμιση είναι σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΤ 3/α/32221 (ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.

 Το Fulphila ενδείκνυται για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα).¹

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Fulphila 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 6 mg pegfilgrastim* σε 0,8 ml ενέσιμου διαλύματος. Η συγκέντρωση, βάσει μόνο της πρωτεΐνης, είναι 10 mg/ml**. * Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθούμενη από σκέυξη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). ** Η συγκέντρωση είναι 20 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το τμήμα PEG. Η δραστηριότητα του προϊόντος αυτού δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστηριότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1 **Έκδοχα** με γνωστές δράσεις Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg σορβιτόλης (E420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Διαυγές, άχρωμο ενέσιμο διάλυμα. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις** Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με pegfilgrastim θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρό ειδικός στην ογκολογία και/ή την αιματολογία. **Δοσολογία** Μία δόση των 6 mg (μία προγεμισμένη σύριγγα) pegfilgrastim είναι η δόση που συνιστάται για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυταροτοξική χημειοθεραπεία. **Ειδικά πληθυσμιακά Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία** Δεν συνιστάται αλλαγή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυτών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. **Παιδιατρικά πληθυσμιακά** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε παιδιά δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης** Το Fulphila χορηγείται υποδόρια. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στο μηρό, την κατώτερη χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα. Για οδηγίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.8. 4.3 **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Ανταρραμωτικότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά. **Ασθενείς με μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα** Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρή ουδετεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενή κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML). Συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. **Ιδιαίτερη προσοχή** θα πρέπει να γίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διέγερσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας <55 ετών με κυταρογενετική t(15,17) δεν έχει τεκμηριωθεί. **Γενικά** 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 κυταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα δοσολογικά σχήματα. **Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων, και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξυ σύνδρομου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της pegfilgrastim, κατά την κρίση του ιατρού, και να δίδεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπειρομυκοειδής** Έχει αναφερθεί σπειρομυκοειδής πνευμονία σε ασθενείς που λαμβάνουν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα περιστατικά σπειρομυκοειδούς επιπλοκής μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. **Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπαιτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματίναια, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνως** Γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνως, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνως θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (πχ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξεταστεί ο ενδεχόμενο ρήξης σπλήνως σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου. **Θρομβοπενία και αναιμία** Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναιμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. **Ιδιαίτερη προσοχή** πρέπει να γίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. **Δρεπανοκυτταρική αναιμία** Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με σίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας 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 σίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο, 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 σπλήνως και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. **Λευκοκυττάρωση** Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) $100 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερους από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοκινητικές 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 θεραπείας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα $50 \times 10^9/l$ μετά από το αναμενόμενο νοήρι, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. **Υπερευαίσθησία** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαίσθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζονται κατά την αρχική ή την επακόλουθη θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαίσθησία. Μη χορηγείτε pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαίσθησίας στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. **Σύνδρομο Stevens-Johnson** Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δεσμευτικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιολογικά. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα. **Αορτίτιδα** Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, σοβαυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (πχ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διορθώθηκε με αδονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Άλλες προειδοποιήσεις** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κινητοποίηση των πρόδρομων αιμοσφαιρίων σε ασθενείς ή σε υγιείς δωρητές δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές βηπικές αλλαγές της απεικόνισης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών. Αυτό το φάρμακο περιέχει 30 mg

σορβιτόλη σε κάθε προγευμαμένη σύριγγα που ισοδυναμεί με 50 mg/ml. Η αθροιστική δράση συγχωρηγούμενων φαρμάκων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η διαιτητική πρόσληψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση 6 mg, είναι δηλαδή ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Λόγω της δυνάμεις ευαισθησίας των ταχέως διαρρέοντων μυελοκυττάρων στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η *pegfilgrastim* θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, η *pegfilgrastim* χορηγήθηκε με ασφάλεια 14 ημέρες πριν από τη χημειοθεραπεία. Η ταυτόχρονη χρήση της *pegfilgrastim* με οποιονδήποτε παράγοντα χημειοθεραπείας δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς. Η ταυτόχρονη χρήση της *pegfilgrastim* με 5-φθοροουρακίλη (5-FU) ή άλλους αντιμεταβολίτες έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη μυελοκαταστολή σε ζωικά μοντέλα. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιματοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες δεν έχουν γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με το λίθιο, που επίσης προάγει την απελευθέρωση ουδετεροφίλων, δεν έχει γίνει αντικείμενο ειδικής έρευνας. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοιου τύπου αλληλεπίδραση θα ήταν επιβλαβής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της *pegfilgrastim* δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία η οποία σχετίζεται με καθυστερημένη μυελοκαταστολή, π.χ. ντροζουρίες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές δοκιμές αλληλεπίδρασης ή μεταβολισμού, ωστόσο, σε κλινικές μελέτες δεν εμφανίστηκε αλληλεπίδραση της *pegfilgrastim* με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία **Εγκυμοσύνη** Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της *pegfilgrastim* σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση της *pegfilgrastim* δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που είναι ικανές να κυοφορήσουν και δεν κάνουν χρήση αντισύλληψης. **Θηλασμός** Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για την έκκριση της *pegfilgrastim* μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί η απόφαση για το αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα υπάρξει αποχή από την θεραπεία με *Filgrastim*, εφόσον ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Η *pegfilgrastim* δεν επηρεάζει την αναπαραγωγική απόδοση ή τη γονιμότητα στους αρσενικούς ή τους θηλυκούς επίμους σε αθροιστικές εβδομαδιαίες δόσεις περίπου 6 με 9 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (βασισμένη στο εμβαδόν του σώματος) (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Η *pegfilgrastim* δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες **Σύνθεση του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν πόνος στα οστά (πολύ συχνές [$\geq 1/10$]) και μυοσκελετικός πόνος (συχνές [$\geq 1/100$ έως $< 1/10$]). Ο πόνος στα οστά είχε κατά κανόνα ήπια έως μέτρια ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Ανεπιθύμητες τύπου υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοίδηματος, δύσπνοιας, ερυθρήματος, έρσιφης, και υπότασης προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες χορηγήσεις, με *pegfilgrastim* (όχι συχνές [$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$]). Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν *pegfilgrastim* (όχι συχνές) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών" παρακάτω. Η σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπληνός, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων δεν αναφέρθηκε συχνά μετά από τη χορήγηση με *pegfilgrastim* (βλ. παράγραφο 4.4). Όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, του πνευμονικού οίδηματος, των πνευμονικών διηθήσεων και της πνευμονικής ίνωσης έχουν αναφερθεί. Όχι συχνές περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία) (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία εμφάνισης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες				
	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ , Λευκοκυττάρωση ¹	Κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ² , Σπληνομεγαλία ² , Ρήξη σπληνός ²		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, Αναφυλαξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ¹				
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ¹	Αορτίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Όξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) ² , Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις και πνευμονική ίνωση), Αιμόπτυση	Πνευμονική αιμορραγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία ¹				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη δερμάτωση) ^{1,2} , Δερματική αγγειίτιδα ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens-Johnson	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος,	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχενιαλγία)			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες				
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειραματονεφρίτιδα ²		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος στη θέση της ένεσης ¹ , Μη-καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ²		
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογόνωσης και της αλκαλικής φωσφατάσης ¹ , Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ¹		

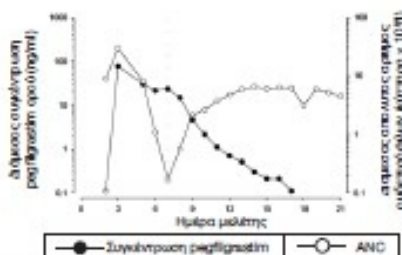
1 Βλ. παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών" παρακάτω.

2 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια προσδιορίστηκε από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Όχι συχνά περιστατικά συνδρόμου Sweet έχουν αναφερθεί, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, υποκείμενες αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο. Όχι συχνά περιστατικά δερματικής αγγειίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pegfilgrastim. Ο μηχανισμός της αγγειίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim είναι άγνωστος. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος της θέσης ένεσης (όχι συχνές) καθώς και άλγους στη θέση της ένεσης (συχνές) έχουν παρατηρηθεί στην αρχική ή σε επακόλουθες θεραπείες με pegfilgrastim. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά λευκοκυττάρωσης (αριθμός λευκοκυττάρων [WBC] >100 × 10⁹/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές. Αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου της γαλακτικής αφυδρογόνωσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της ALT (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) ή της AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (LFT) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές και επέστρεψαν στις αρχικές τιμές. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά θρομβοπενίας. Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του φαρμάκου με την χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικές πληροφορίες** Η εμπειρία σε παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένη. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (92%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οστικός πόνος (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν χορηγηθεί υποδορίως μεμονωμένες δόσεις των 300 mcg/kg σε περιορισμένο αριθμό ιστών εθελοντών και ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών που λάμβαναν χαμηλότερες δόσεις pegfilgrastim. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοδιεγερτικά, παράγοντας διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA13 Το Filgrastim είναι ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Ο ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων (G-CSF) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ρυθμίζει την παραγωγή και την απελευθέρωση ουδετερόφιλων από τον μυελό των οστών. Η pegfilgrastim είναι μια ουσία που σχηματίζεται με ομοιοπαλική σύνδεση ανασυνδυασμένου ανθρώπινου G-CSF (r-metHuG-CSF) με ένα μοναδικό μόριο πολυαβιλενογλυκόλης (PEG) των 20 kD. Η pegfilgrastim αποτελεί μια μορφή παρατεταμένης διάρκειας της filgrastim, χάρη στη μειωμένη νεφρική κάθαρση. Έχει αποδειχθεί ότι η pegfilgrastim και η filgrastim έχουν τον ίδιο τρόπο δράσης, προκαλώντας σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερειακό αίμα μέσα σε 24 ώρες, με μικρή μόνο αύξηση των μονοκυττάρων και/ή των λεμφοκυττάρων. Όπως και στην περίπτωση της filgrastim, τα ουδετερόφιλα που παράγονται ως ανταπόκριση στη χορήγηση pegfilgrastim παρουσιάζουν κανονική ή βελτιωμένη λειτουργία, όπως αποδείχθηκε με δοκιμές της χημειοτακτικής και της φαγοκυτταρικής λειτουργίας τους. Όπως συμβαίνει και με άλλους αιματοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, ο G-CSF έχει επιδείξει *in vitro* διεγερτικές ιδιότητες στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου. G-CSF μπορεί να προάγει *in vitro* την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των κακοήγων κυττάρων, παρόμοια δε αποτελέσματα μπορεί να έχουν παρουσιαστεί *in vitro* σε μερικά μη-μυελοειδή κύτταρα. Σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, πλατινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υψηλού κινδύνου σταδίου II-IV καρκίνο του μαστού που ακολουθούν μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από δοξορubicίνη και δοσεταξέλη, η χρήση της pegfilgrastim, ως μία εφάπαξ δόση ανά κύκλο, μείωσε την διάρκεια της ουδετεροπενίας και τη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε με την καθημερινή χορήγηση filgrastim (μία διάμεσος 11 ημερών χορηγήσεων). Απουσία υποστήριξης με αυξητικούς παράγοντες, έχει αναφερθεί ότι το σχήμα αυτό έχει ως αποτέλεσμα ουδετεροπενία κλάσης 4 μέσης διάρκειας 5 έως 7 ημερών και συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας της τάξης του 30-40%. Σε μία μελέτη (n=157), στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία καθορισμένη δόση των 6 mg pegfilgrastim η μέση διάρκεια ουδετεροπενίας κλάσης 4 ήταν 1,8 ημέρες για την ομάδα της pegfilgrastim, συγκριτικά με την ομάδα της filgrastim που ήταν 1,6 ημέρες (διαφορά 0,23 ημέρες 95%, CI -0,15, 0,63). Κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης, το ποσοστό εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας ήταν 13% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε pegfilgrastim συγκριτικά με 20% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε filgrastim (διαφορά 7%, 95% CI των -19%, 5%). Σε μία δεύτερη μελέτη (n=310), στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία δόση που ρυθμίστηκε σύμφωνα με το βάρος (100 mcg/kg), η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας κλάσης 4 για την ομάδα της pegfilgrastim ήταν 1,7 ημέρες, σε σύγκριση με την ομάδα της filgrastim που ήταν 1,8 ημέρες (διαφορά 0,03 ημέρες, 95% CI -0,36, 0,30). Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας ήταν 9% σε ασθενείς που έπαιρναν pegfilgrastim και 18% σε ασθενείς που έπαιρναν filgrastim (διαφορά 9%, 95% CI των -16,8%, -1,1%). Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αξιολογήθηκε η επίδραση της pegfilgrastim στην συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικής αγωγής η οποία σχετίζεται με ποσοστό εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας 10-20% (δοσεταξέλη 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους). Εννιάκοσι εικοσακτώ ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε μία εφάπαξ δόση pegfilgrastim είτε εικονικό φάρμακο περίπου 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία (Ημέρα 2) σε κάθε κύκλο. Η

συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας ήταν χαμηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1% έναντι 17%, $p < 0,001$). Η συχνότητα νοσοκομειακής νοσηλείας και ενδοφλέβιας χρήσης αντιβιοτικών, που σχετίζονται με την κλινική διάγνωση της εμπύρετου ουδετεροπενίας, ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της pegfilgrastim συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1% έναντι 14%, $p < 0,001$ και 2% έναντι 10%, $p < 0,001$). Σε μία μικρή ($n=83$), Φάσης II, τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία για δευτερογενή λευχαιμία συγκρίθηκε η pegfilgrastim (εφάπαξ δόση 6 mg) με filgrastim χορηγούμενη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας εφδού. Ο διάμεσος χρόνος για την ανάνηψη από τη σοβαρή ουδετεροπενία υπολογίστηκε σε 22 ημέρες και για τις δύο ομάδες θεραπείας. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν μελετήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φάσης II ($n=37$) πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοητού σχεδιασμού μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με σάρκωμα, οι οποίοι έλαβαν 100 mcg/kg pegfilgrastim μετά τον κύκλο 1 χημειοθεραπείας με βινκριτίνη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφamide (VAdriC/I), παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια σοβαρής ουδετεροπενίας (ουδετερόφιλα $< 0,5 \times 10^9$ σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (8,9 ημέρες) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 ετών και 12-21 ετών (8 ημέρες και 3,7 ημέρες αντίστοιχα) και ενήλικες. Επιπλέον, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (75%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 ετών και 12-21 ετών (70% και 33% αντίστοιχα) και ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Μετά από μία υποδόρια δόση pegfilgrastim, η μέγιστη συγκέντρωση της pegfilgrastim στον ορό εμφανίζεται 16 έως 120 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ οι συγκεντρώσεις της pegfilgrastim στον ορό μειώνονται κατά τη διάρκεια της περιόδου ουδετεροπενίας, μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Η απομάκρυνση της pegfilgrastim είναι μη γραμμική ως προς τη δόση, ενώ η κάθαρση ορού της pegfilgrastim μειώνεται όσο αυξάνεται η δόση. Η pegfilgrastim φαίνεται να αποβάλλεται κυρίως με κάθαρση μέσω ουδετεροφίλων, που σε υψηλότερες δόσεις υφίσταται κορεσμό. Η συγκέντρωση της pegfilgrastim στον ορό μειώνεται γρήγορα κατά την έναρξη της ανάκαμψης των ουδετεροφίλων, πράγμα που συμφωνεί με την ύπαρξη ενός αυτορυθμιζόμενου μηχανισμού κάθαρσης (βλ. εικόνα 1).

Εικόνα 1. Προφίλ της διάμεσης συγκέντρωσης pegfilgrastim στον ορό και του Απόλυτου Αριθμού Ουδετεροφίλων (ANC) σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία, μετά από μία ένεση 6 mg



Λόγω του μηχανισμού κάθαρσης μέσω ουδετεροφίλων, η pegfilgrastim δεν αναμένεται να επηρεάζεται φαρμακοκινητικά από νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία ανοικτού σχεδιασμού, εφάπαξ δόσης μελέτη ($n=31$), τα διάφορα στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας τελικού σταδίου, δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της pegfilgrastim. **Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν** ότι η φαρμακοκινητική της pegfilgrastim σε ηλικιωμένα άτομα (> 65 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. **Παιδιατρικές πληροφορίες** Η φαρμακοκινητική της pegfilgrastim μελετήθηκε σε 37 παιδιατρικούς ασθενείς με σάρκωμα, οι οποίοι έλαβαν 100 mcg/kg pegfilgrastim μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας VAdriC/I. Η μικρότερη ηλικιακή ομάδα (0-5 έτη) είχε υψηλότερη μέση έκθεση στην pegfilgrastim [Περίοχη κάτω από την καμπύλη (AUC) ($\pm$ Τυπική Απόκλιση)] ($47,9 \pm 22,5$ mcg-hr/ml) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 ετών και 12-21 ετών ($22,0 \pm 13,1$ mcg-hr/ml και $29,3 \pm 23,2$ mcg-hr/ml, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.1). Με εξαίρεση την μικρότερη ηλικιακή ομάδα (0-5 έτη), η μέση AUC στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων ασθενών με υψηλό κινδύνου βαθμού II-IV καρκίνο του μαστού, οι οποίοι λάμβαναν 100 mcg/kg pegfilgrastim μετά την ολοκλήρωση της δοξορουβικίνης/δοσεταξέλης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Προκλινικά δεδομένα από συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης αποκάλυψαν τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, μυελοειδή υπερπλασία του μυελού των οστών, εξωμυελική αιμοποίηση και διόγκωση σπληνός. Δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις σε απογόνους από έγκυους επίμους στους οποίους χορηγήθηκε pegfilgrastim υποδορίως, αλλά στα κουνέλια η pegfilgrastim καταδείχθηκε ότι προκαλεί τοξικότητα στο έμβρυο/κύτταρο (απώλεια του εμβρύου) σε θροστικές δόσεις περίπου 4 φορές την συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν όταν εγκυμονούντα κουνέλια εκτέθηκαν στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Σε μελέτες σε επίμους καταδείχθηκε ότι η pegfilgrastim μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα. Μελέτες σε επίμους έδειξαν ότι η αναπαραγωγική απόδοση, η γονιμότητα, οι οιστρικές κύκλοι, οι μέρες μεταξύ ζευγαρώματος και σεξουαλικής επαφής και η ενδομητριακή επίβληση δεν επηρεάστηκαν από την υποδόρια χορήγηση pegfilgrastim. Η σχέση των ευρημάτων αυτών στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Οξικό νάτριο*, Σορβιτόλη (E420), Πολυσορβικό 20, Ύδρω για ενέσιμα * Το οξικό νάτριο σχηματίζεται με πηλοποίηση κρυσταλλικού οξικού οξέος από υδροξείδιο του νατρίου. **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαιτέρως με διαλύματα χλωριούχου νατρίου. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Το Fulphila μπορεί να εκτεθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι άνω των 30°C) για μία μόνο περίοδο μέγιστης διάρκειας 72 ωρών. Το Fulphila που έχει αφαιρεθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 72 ώρες θα πρέπει να απορρίπτεται. Μην καταψύχετε. Η τυχεία έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης για περίοδο μικρότερη από 24 ώρες δεν επηρεάζει αρνητικά τη σταθερότητα του Fulphila. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Προγεμισμένη σύριγγα (Fυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλικό επικαλυμμένο με φινιρίδα και βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα με ή χωρίς αυτόματο μηχανισμό κάλυψης βελόνας. Συσκευασία μίας προγεμισμένης σύριγγας με blister. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Fulphila θα πρέπει να επθεωρείται οπτικά για τυχόν παρούσα αιωρούμενων σωματιδίων. Η ένεση θα πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο. Η υπερβολική ανακίνηση ενδέχεται να οδηγήσει σε συσσωμάτωση της pegfilgrastim, καθιστώντας τη βιολογικά ανενεργή. Η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να αφήνεται να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ένεση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλοιπο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69800 Saint-Priest, Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/18/1329/001 1 προγεμισμένη σύριγγα, EU/1/18/1329/002 1 προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό κάλυψης βελόνας. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 18 Μαρτίου 2020. **Λεπτομερείς πληροφορίες** για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. **ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (Λ.Τ.):** 807,45€ (Επικρατούμενη δελτία τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης με ενσωμάτωση διοικητικών μεταβολών, 25/2/2021, Αρ.Πρωτ. Δ3(α)/7370)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΤΗΤΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΤΗΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα στρογγύλα - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 40.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρόνυνου (ADT) σε ενήλικες άνδρες,
- τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον εμμενιχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες,
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρόνυνου και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσεταξέλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερυναίωση κατά τη δραστητική ουσία ή σε κάποιο από τα έξοδα. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων. Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παραγράφους 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται από ένα περίτυπο.

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

Διαταραχές Κύριες Κακοήθειες: Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοήθειών σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και μεταβατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια συμφορητικής αιμορραγίας, μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δύσουрия ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρήσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς, μια ανασκόπηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευσταθικά υποστηρικτικά πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσπαθίες της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικό ομοιόζοντα με κομμηρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασεκουμαρόλη), πρέπει να διεξάγεται επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομοιοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

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

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

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ισταθική στήλη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βρογχίτιδα

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. **Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.** Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παρατάση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δικής ριπίδιου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρόνη με χημειοθεραπεία: Η ασφαλή και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροστατική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήγηση της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη. **Αντιδράσεις υπερεαναστρέψιμης:** Αντιδράσεις υπερεαναστρέψιμης εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου, γλώσσας, χειλούς ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλ.επ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) με την enzalutamide. Κατά τη συνταγογράφηση, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, καταπνοή, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης νοσητή διαταραχής και ουδετεροπενίας. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλ.επ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφοικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανασοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χειλούς, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, δυσγευστία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο σπινθηρικών ποδιών Όχι συχνές: νοσητή διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχυμική καρδιακή νόσος* Μη γνωστές: παρατάση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: εξοφιδιώση, κνησμός Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
Υ Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των "έσχατων" συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.
† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχυμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με κλινικές μελέτες φάσης 3: στήλη, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στήλη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίας αρτηρίας.
‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα σπαστά.

Παραγωγή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 22 (0,5%) από τους 4168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τρεις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσιακά παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η δόση της θεραπείας ήταν 9,3 μίνι. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με το δεδομένο από in vitro μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδεσνούνται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστητικότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Ισχυμική καρδιακή νόσος: Σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχυμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκαπέντε (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρά ισχυμική καρδιακή νόσος που οδήγησε σε θάνατο.

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

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

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Kastles Pharma Europe B.V., Sylwiusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/002 (40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/846/003 (80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έκδοσης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 30 Απριλίου 2021

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Ελλάδα*

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /TAB	Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 2.261,67

Κύπρος*

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική τιμή με ΦΠΑ
40 mg /TAB	Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 3.009,25

*Κυκλοφορούν μόνο τα 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχετε με το φάρμακο Συμπληρώνοντας τον «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

astellas
Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγριλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ. 210 8189 900, Φαξ: 216 8008 998
www.astellas.com/gr
Τοπικός Αντιπροσώπος/Διαανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858



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



ΧΤΑ/ADV1 /05.2021

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

Το **ΧΤΑΝΔΙ™** είναι μια από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρώτη γραμμή του mHSPC, του υψηλού κινδύνου nmCRPC και του ασυμπτωματικού / ήπια συμπτωματικού mCRPC.¹⁻⁵

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα 20 του παρόντος εντύπου.

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

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

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

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθής καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουσχισμό, καρκίνος του προστάτη, mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουσχισμό καρκίνος του προστάτη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206, 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54

4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86, 5. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465–74

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



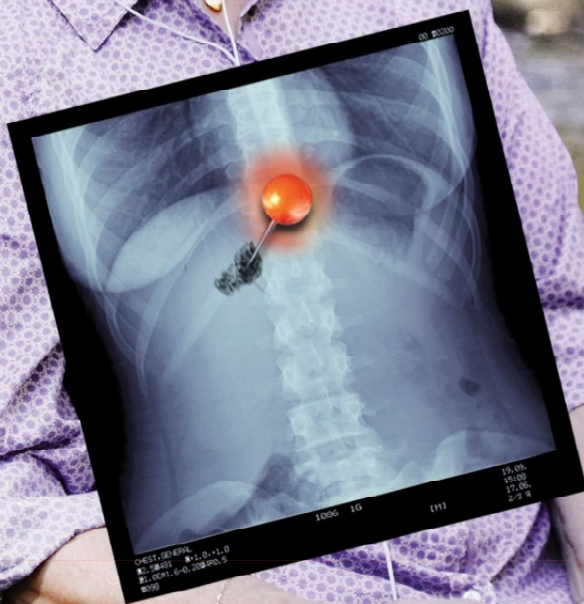
Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγισσίου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998
www.astellas.com/gr

Xtandi™
enzalutamide

XGEVA[®]

(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 Ενέργειων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ: 2132040300, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας διαθέσιμη και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: www.eof.gr για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 2103447000.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

AMGEN[®]

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

arixtra®

fondaparinux sodium



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα
του ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΜΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΥΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία - Υπουργική Απόφαση
ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ΒΓΡ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Αγ. Δημητρίου 63 • 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 98.91.777

ARX-2021-0055 GR



pelgraz[®] ▼

pegfilgrastim

WinMedica
Serving Health for Life

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Accord Healthcare S.L.U.

accord
The Evolution of Generics

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Οιότιποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι

Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827, info@winmedica.gr, www.winmedica.gr

**Global Generics
& Biosimilars
AWARDS 2018**
COMPANY OF
THE YEAR



CABOMETYX® + NIVOLUMAB

Take control with
the TKI+CPI combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

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



IPSEN MON, ΕΠΕ

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



Βεβαιωθείτε ότι γίνονται τα φάρμακα που αναφέρεται και
αναγράφονται
ΟΝΕΙ τις αναπαραγωγές ενέργειας για
ΟΑΜ, τα φάρμακα
Παρασκευασμένο την «ΙΣΤΡΕΦΗ ΙΣΑΡΙΑ»

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

NOW EMA APPROVED

9 CABO-A/MAY 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 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 καβοζαντινίβη (S)-ημική ισοδουλή με 20 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυκωτή 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 καβοζαντινίβη (S)-ημική ισοδουλή με 40 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυκωτή 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 καβοζαντινίβη (S)-ημική ισοδουλή με 60 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυκωτή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδοχών, 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 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 τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC). - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδοίμηση ή πτωχή προγνώση (βλέπε παράγραφο 5.1). - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)**. Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με σονιφεντίνη. 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 (καβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιτυγχάνει 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 ενδοφλέβια είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας**. Για τη διαχείριση των υποτίμων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί 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 ερμηνευθούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείπει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επομένη 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 δυνατόν 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 επανεναρξης 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). Σημείωση: Οι Βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες Έκδοσης 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρονιζούμενα φαρμακευτικά προϊόντα**. Τα συγχρονιζούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρονιζούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρονιζούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με βαθμού ή ελαχίστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμιακά**. **Ηλικιωμένοι ασθενείς**. Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). **Φύλο**. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία**. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφαλείας 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 καβοζαντινίβης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με 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 καβοζαντινίβης σε παιδιά ηλικίας <18

ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης. Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από τον στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. 4.3 Αντενδείξεις. Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν χωρίς την 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. Συμβαίνουν που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβανουν υποταστικότητα, υποκαλιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, συνδρομή ερυθροδυσαιμίας, παλαυγία-πτερυγία (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειοκά 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 καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δόσης/λογιστικής χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης/λογιστικής ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δόσης/λογιστικής 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 καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινίβη λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA20909ER). Απαιτήθηκαν 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 καβοζαντινίβη 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. Προσοχή. Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασταρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της γκαμμετρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και γκαμμετρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ενζύμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). Ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Διαταραχές και συρίγγια. Σοβαρές ΓΕ διαταραχές και συρίγγια, μερικές φορές με μορφή έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περτονιίτιδα, εκκολπωματίτιδα 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 επουλώση) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατήρησης και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρακτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν διατήρηση 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 που γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιάρροϊκα ή αντισπασμωδικά, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονης ή επανλαμβανόμενης σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα. Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολίας, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολίας 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 τυπικά φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό τυπικής φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυπικής φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κίρρων, τυπικάς υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιωτική 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 νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA20909ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακά διαχωρίσματα. Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρύσματος ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυματισμών. Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η αποφυγή να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραυματισμού. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσεως τραυματισμού που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση. Με

την καβοζαντινιβή έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή ήτση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινιβής. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινιβή όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παροί γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καβοζαντινιβής θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινιβή θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινιβής. Σε περίπτωση υπέρτασης κρίσης, η καβοζαντινιβή πρέπει να διακοπεί. **Οστεοενόκρωση.** Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεοενόκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) με την καβοζαντινιβή. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινιβής και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινιβή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινιβή 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 ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Η καβοζαντινιβή θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμιν-πέλματων.** Με την καβοζαντινιβή έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμιν-πέλματων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινιβή. Πρέπει να γίνει έναρξη της καβοζαντινιβής με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία.** Με την καβοζαντινιβή έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνουρία ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καβοζαντινιβή. Η καβοζαντινιβή θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο σπασής αναπνευστικής εγκεφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο σπασής αναπνευστικής εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινιβή. 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 καβοζαντινιβή θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT.** Η καβοζαντινιβή θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παρατασίου του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινιβή, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.** Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοεισμό ή υπερθυρεοεισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινιβή. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινιβή. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινιβή. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.** Η καβοζαντινιβή έχει συσχετιστεί με αύξηση συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιμίας, της υπομαγνησιμίας, της υποασβεστιμίας, της υπονατρίαιμιας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμετρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινιβή και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινιβής θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επιδράσεις και αναστολές CYP3A4.** Η καβοζαντινιβή είναι υποστρώμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινιβής με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινιβής στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινιβής με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολές CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινιβής με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμυκίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινιβής στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινιβή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καβοζαντινιβή ήταν ένας αναστολέας (IC₅₀ = 7.0 μΜ), αλλά όχι υποστρώμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινιβή μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεοφεναδίνη, αλοκίρην, αμπριεντάνη, ετεζιλική δαβιγατρίνη, διγοσίνη, κολκίνη, μαρבורόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαγλιπτίνη, σπαλιπλίνη, ταλιναζόλη, τολβαπτανή) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινιβή (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολές MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καβοζαντινιβής στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφβιρηνή, εμτριπαβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έδαφος.** Ασθενείς με οπτικά κληρονομικά προβλήματα δυσανείας στη λαλτακτοή, με λάρρ ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασποροποίηση γλυκόλης-γαλακτοζής δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες.** **Καβοζαντινιβή 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 εμβολή, η υπονατρίαιμια, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξάρσθενση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάσει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαιμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμιν-πέλματων (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, δυσγευσία, δυσκολιότητα και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (87%) 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 εγκεφαλοπάθεια, η εξάρσθενση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαιμια, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιασδήποτε βαθμού (που παρασιτάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καβοζαντινιβή ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καβοζαντινιβής 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) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι 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 λαμβάνουν θεραπεία με καβοζαντινιβή ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παραιοψώσεις. Συχνές: απόστημα. Διαταραχές του αμμοιοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Πολύ συχνές: αναιμία, βροχίτιδα. Συχνές: ουδετεροπενία, λευμοπενία. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία, υποαλβουμιναιμία. Συχνές: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία, υπονατρίαιμια, υποασβεστιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπερκαλκυρεμιναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη. Συχνές: περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). Όχι συχνές: σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. Συχνές: εμβόες. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** εμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία. Συχνές: εν τω βάσει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. Πολύ συχνές: δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. Συχνές: πνευμονική εμβολή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος στο κοιλιακό. Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση, σπρίγγυο, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες στοματικό άλγος, έλκος στομάχου, δυσφωγία, γλωσσοδυνία. Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατική εγκεφαλοπάθεια* χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο

ερυθροδυσαιθισίας, παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα. Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκεράτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα. Συχνές: μυικοί σπασμοί, αρθραλγία. Όχι συχνές: οστεονέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Συχνές: πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερική οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις¹. Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT, αυξημένη AST. Συχνές: ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμιλάση, αυξημένη λιπασή, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος². Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. Όχι συχνές: ελλοχικές τραυματισμοί³. *Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: *Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. *Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υποασβεσταιμία και μειωμένο ασβεστίο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησταιμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατρίαιμία και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένο φώσφορ αίματος. *Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και αυξημένη χοληστερόλη αίματος. Υπερχοληστεριναιμία και αυξημένη χοληστερίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαιμία. *Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. *Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. *Διαταραγμένη επώλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. Η καρβοξαντινιβή σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο RCC. Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας. Όταν η καρβοξαντινιβή 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 καρβοξαντινιβής 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n = 320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 1 έτη, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επιπλοκή) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατρίαιμία, πυρετός, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαιθισίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμύ 1 ή 2). Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοξαντινιβής 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 καρβοξαντινιβή σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Πολύ συχνές: λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Συχνές: πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Συχνές: ηωσινοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Συχνές: υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαισθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Όχι συχνές: υποφωσφαταιμία, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη. Συχνές: αφυδάτωση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: δυσαισθησία, ζάλη, κεφαλαλγία. Συχνές: περιφερική νευροπάθεια. Όχι συχνές: ανισορροπία, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. Όχι συχνές: εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. Συχνές: ξηροφθαλμία, θάμνη όραση. Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. Συχνές: κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. Πολύ συχνές: υπέρταση. Συχνές: θρόμβωση⁴. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίταση, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. Συχνές: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/οζοφάρυγγα, αιμορροΐδες. Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάρρηξη λεπτού εντέρου, γλωσσόδυνια. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμών-πελμάτων/ερυθροδυσαιθισίας, εξάνθημα⁵, κνησμός. Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τρίχων. Όχι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος⁶, αρθραλγία, μυικοί σπασμοί. Συχνές: αρθρίτιδα. Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, σπρίγγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία. Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. Όχι συχνές: νεφρίτιδα. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: κόπωση, πυρετός, οίδημα. Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις¹. Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησταιμία, υπονατρίαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπασή, αυξημένη αμιλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερίνη, υπερμαγνησταιμία, υπερνατρίαιμία, 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 καρβοξαντινιβή, αλλά ενδέχεται να εμπλεκεί τον ή τον συνδυασμό της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. * Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πυελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. * Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. * Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την οξεία/χρόνια με ακμή δερματίτιδα, την τοξικοφυλλώδη δερματίτιδα, το αποροιδωτικό εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το θυλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνησιμώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. * Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την σκελετική, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. * Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαιμία. Περιγραφή των επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία 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) διατήρηση (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινιβή. Τα συμβάντα ήταν Βαθμύ 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατήρησης εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοξαντινιβή. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοξαντινιβή. Τα συμβάντα ήταν Βαθμύ 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατήρησης ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοξαντινιβή (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμύ 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA20909R) η συχνότητα εμφάνισης διατήρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο Βαθμύ 3, δύο συμβάντα ήταν Βαθμύ 4 και ένα συμβάν ήταν Βαθμύ 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοξαντινιβής εκδηλώθηκαν θανατηφόρες

διατήρησης. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπερταμινωτική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,8% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιων αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγιών επεισοδίων (Βαθμός ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας $\geq$ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Συνδυασμός απόφραξης αναπνευστικής εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στο RCC. Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αύξησης ALT (10,1%) και αύξησης 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 106,8 εβδομάδες, $n = 85$). Στους ασθενείς με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη ($n = 10$) ή με νιβολουμάμπη ($n = 10$) μεμονωμένα ή και με τα δύο ($n = 25$), επανεμφάνιση αύξησης ALT ή AST Βαθμού ≥ 2 σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός. Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V, 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Ipsen Pharma, 65 quai Georges Goeu, 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: 26 Μαρτίου 2021. 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΓΕΩΡΓΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

4 CABO-A ΣΕΠ 2020

Βαθμίστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοήστε
ΟΛΕΣ τις αναδόχους ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμμετέχοντες την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

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 ΑΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

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

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

Τηλέφωνα φαρμακοπαγμένης: 210 9843324, 210 9858930

ΛΙΣΤΑ ΧΟΡΗΓΩΝ



