

VOLUME 13, SUPPLEMENTARY ISSUE 1, May 2022

Forum of Clinical Oncology

FCO

Official Scientific Journal of HeSMO

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ 2022
Πιο γρήγορα · Πιο ψηλά · Πιο δυνατά*

*Citus · Altius · Fortius

6

ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

28° EONE

21° EAO

4-7 Μαΐου 2022 • Ξενοδοχείο Macedonia Palace • Θεσσαλονίκη

Με την υποστήριξη: **ESMO**

EONE

HELLENIC
SOCIETY OF
MEDICAL
ONCOLOGY

**DE GRUYTER
OPEN**

Editors in Chief

Michalis Lontos, Nikolaos Tsoukalas

Associated Editor

Evangelos Karamitrousis

Section Editors

Genetics

Koulis Giannoukakos, *Athens, Greece*
Emmanouil Saloustros, *Heraklion, Greece*

Medical Oncology

Charalambos Andreadis, *Thessaloniki, Greece*
Dimitrios Mavroudis, *Heraklion, Greece*

Molecular Biology

Sam Murray, *Athens, Greece*
Vasiliki Kotoula, *Thessaloniki, Greece*

Pathology

Petroula Arapantoni-Dadioti, *Piraeus, Greece*
Savvas Papadopoulos, *Athens, Greece*

Radiation Oncology

Dimitris Kardamakis, *Patras, Greece*
Despoina Misailidou, *Thessaloniki, Greece*

Surgical Oncology

Odysseas Zoras, *Heraklion, Greece*
Evangelos Xynos, *Heraklion, Greece*

Editorial Board

Athanassios Anagnostopoulos, *Athens, Greece*
Gerasimos Aravantinos, *Athens, Greece*
Athanassios Athanassiadis, *Larissa, Greece*
Dimitrios Bafaloukos, *Piraeus, Greece*
Aristotelis Bamias, *Athens, Greece*
Ioannis Boukovinas, *Thessaloniki, Greece*
Christos Emmanouilides, *Thessaloniki, Greece*
Helen Gogas, *Athens, Greece*
Stylianos Kakolyris, *Athens, Greece*
Athanasios Karampeazis, *Athens, Greece*
Michael Karamouzis, *Athens, Greece*
Ourania Katopodi, *Athens, Greece*
Georgios Klouvas, *Piraeus, Greece*
Christos Kosmas, *Piraeus, Greece*
Georgios Koumakis, *Athens, Greece*
Thomas Makatsoris, *Patras - Rio, Greece*
Dimitris Mavroudis, *Heraklion, Greece*
Michael Nikolaou, *Athens, Greece*

Christos Panopoulos, *Athens, Greece*
Christos Papadimitriou, *Athens, Greece*
Christos Papandreou, *Larissa, Greece*
Konstantinos Papazisis, *Thessaloniki, Greece*
Dimitrios Pectasides, *Athens, Greece*
Georgios Pentheroudakis, *Ioannina, Greece*
Amanda Psyri, *Athens, Greece*
Evangelia Razis, *Athens, Greece*
Georgios Samonis, *Heraklion, Greece*
Ioannis Souglakos, *Heraklion, Greece*
Kyriakos Souliotis, *Patras, Greece*
Kostas Syrigos, *Athens, Greece*
Dimitrios Tryfonopoulos, *Athens, Greece*
Lambros Vamvakas, *Heraklion, Greece*
Michael Vaslamatzis, *Athens, Greece*
Spyridon Xynogalos, *Athens, Greece*
Nikolaos Ziras, *Piraeus, Greece*

Advisory Editorial Board

Rene Adam, *France*
Athanassios Argiris, *USA*
Vassileios Avramis, *USA*
Lodovico Balducci, *USA*
George Peter Canellos, *USA*
J.Y. Douillard, *France*

George Demetri, *USA*
Spyros Linardopoulos, *UK*
Terry Mamounas, *USA*
Anthony Maraveyas, *UK*
Vasiliki Papadimitrakopoulou, *USA*

George Pavlakis, *USA*
Spyros Retsas, *UK*
Philippe Rougier, *France*
Giorgio Scaglioti, *Italy*
T.C. Theoharides, *USA*

Publisher

Sciendo, De Gruyter Publishing group

Contact information



105, Alexandras Ave, 114 75, Athens, Greece
T&F: +30 210 6457971
E-mail: fco@hesmo.gr, hesmo@otenet.gr
www.hesmo.gr

Welcome letter

Dear Colleagues,

The Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO), decided to publish the accepted abstracts for its annual Congress in a supplementary issue of our scientific journal, Forum of Clinical Oncology (FCO). This was a pivotal decision, highlighting the important role of FCO in promoting the scientific activity of the society. Hopefully, this relationship will be further reinforced and such issues will accompany all future HeSMO congresses as well. In this issue there are accepted abstracts for the 6th Hellenic Conference of Oncology (6th ESO), "Πιο γρήγορα Πιο ψηλά Πιο δυνατά" (*Citius, Altius, Fortius*). This supplementary issue of FCO is dedicated to Prof. Nikolaos Xenidis who passed away unexpectedly last September 2022 and he was one of the Presidents of 6th ESO Scientific Committee.

However, it should be noted that this was accomplished only due to the significant contribution of scientists from several disciplines related to oncology. All have shared their important work for the conference and also accepted the challenge to publish their abstracts in this supplementary FCO issue, despite the significant time limitations and the additional required workload. We are really thankful and we hope that this publication will further enhance the dissemination of their work.

Since FCO was launched in 2010, as well as during its previous era under the Greek title "Βήμα Κλινικής Ογκολογίας" eminent Greek Medical Oncologists have successfully led this publication attempt of HeSMO. Concomitantly with this supplementary issue, a new issue of FCO will be released. We hope that these two new releases could successfully continue the tradition built so far.

Yours sincerely,

Editors in Chief of FCO

Michalis Liontos

Nikolaos Tsoukalas

Dear Colleagues,

We are writing on behalf of the Editorial Board of **Forum of Clinical Oncology (FCO)**, to introduce you the official scientific journal of the Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO, www.hesmo.gr/en) and to invite you to submit your work to our journal FCO.

FCO (Online ISSN: 1792-362X, <https://content.sciendo.com/view/journals/fco/fcooverview.xml>) is a web based, open access, peer-review journal launched in 2010, published twice per year. In fact, it was the evolution of the previous official journal of HeSMO entitled "Βήμα Κλινικής Ογκολογίας" that was published in Greek since 1997.

FCO publishes articles in the field of Oncology providing current and practical information on prevention, diagnosis and treatment of all neoplasms. Article types of original research articles, state-of-the-art review articles, short communications, case reports, interesting oncology images, perspectives, editorials and commentaries relevant to oncology clinical practice and basic research are included. Furthermore, FCO also does not charge the authors for article process fee or publication fee.

FCO is currently indexed by many well known databases (for instance Google Scholar, Publons, SCOPUS, etc.) and we hope that it will be indexed by PubMed soon. Previous issues of FCO (2010-2014) can be found at the official site of HeSMO (www.hesmo.gr).

FCO serves as a Forum for communication, presentation of clinical or research data and exchange of thoughts and ideas, reflecting the ongoing efforts of physicians and scientists in Greece, in Mediterranean area and worldwide to improve our clinical practice in Clinical Oncology.

Therefore, we would like to kindly invite all healthcare professionals to submit manuscript for publication to **Forum of Clinical Oncology (FCO)** making this journal an interactive educational tool to acquire knowledge, addressed to all scientists working in Oncology field. Moreover, we are willing to discuss your own suggestions and thoughts.

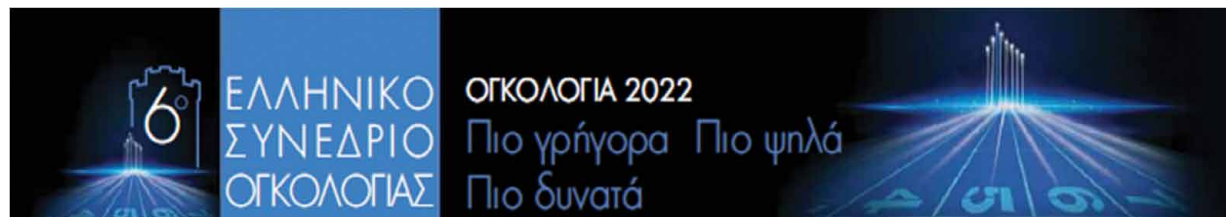
Your contribution in the journal FCO will be of great importance with your research interest focusing on Oncology. We sincerely hope to have a chance to work with you and make the journal a robust platform for investigators in our field.

Yours sincerely,

Editors in Chief of FCO

Michalis Liontos

Nikolaos Tsoukalas



Citius, Altius, Fortius

Faster, Higher, Stronger, is the motto of the 6th Greek Oncology Conference, a term borrowed from the Olympic Games and the creation of the International Olympic Committee. Proposed by Pierre de Coubertin (and taken from his friend Henri Didon, a French Dominican Priest who was an athletics enthusiast) this motto eloquently embodies the Olympic "spirit" and values. As such, we believe that it also has the ability to elevate human virtues and place them in a context of noble competition and challenge. Science, medicine and oncology in particular need the same.

Oncology in 2022 is a constantly evolving field that obliges us to follow it closely, to "chase it". Planning the 6th ESO, which constitutes the greatest example of cooperation of our two main pillars, Medical Oncology and Radiation Oncology, we chose to approach cancer as a whole and this is reflected to the scientific program that the Scientific and Organizing Committees, as well as representatives from the Hellenic Society of Medical Oncology and the Hellenic Society of Radiation Oncology, created.

For the first time after the Covid-9 pandemic, we will be able to be united in one venue, in one city, for four days.

Loyal to our appointment we will try to surpass our own boundaries and limits, and break our individual and collective records, all together in passing the torch of knowledge against cancer.

With kind regards

The Presidents of the Organizing Committee
Zenia Saridaki **Vasileios Kouloulias**

The Presidents of the Scientific Committee
Michael Nikolaou **Efthalia Lalla** **†Nikolaos Xenidis**
Dimitrios Kardamakias **Ernestos Beroukas** **Martha Charalampidou**



Σαν κεραυνός εν αιθρία, έπεσε η είδηση του θανάτου του αγαπητού συναδέλφου Νίκου Ξενίδη το πρωί της 16^{ης} Σεπτεμβρίου 2022. Μία αναπάντεχη απώλεια που βύθισε στο πένθος την οικογένειά του, αλλά και ολόκληρη την Ελληνική ογκολογική κοινότητα.

Ο Νίκος Ξενίδης, ήταν Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, τη διεύθυνση της οποίας ανέλαβε μόλις 2 εβδομάδες πριν το μοιραίο συμβάν, όπου διαδέχτηκε τον απερχόμενο Καθηγητή Στυλιανό Κακολύρη.

Το βιογραφικό του εκλιπόντος, πλούσιο και σημαντικό. Ο Νίκος γεννήθηκε στην Έδεσσα στις 8 Ιανουαρίου 1966 και αποφοίτησε από το Γενικό λύκειο Σκύδρας το 1983. Μετά από εισαγωγικές εξετάσεις, εισήχθη στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και ορκίστηκε πτυχιούχος Ιατρικής στις 16 Ιουλίου 1992. Στη συνέχεια, εκπλήρωσε την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Προμάχων Αριδαίας. Έπειτα, εκπλήρωσε τη στρατιωτική του θητεία, ως ιατρός μονάδος. Μετά το τέλος της στρατιωτικής θητείας, ειδικεύθηκε στην Παθολογία στο Γενικό Νοσοκομείο Έδεσσας, αλλά και στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Υπηρέτησε ως Επιστημονικός Συνεργάτης στην Κλινική Παθολογίας-Ογκολογίας, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή Βασιλείου Γεωργούλια. Συνέχισε την ειδίκευση στην Παθολογική Ογκολογία, στο Β' Χημειοθεραπευτικό Ογκολογικό Τμήμα του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης Θεαγένειο, υπό τη διεύθυνση του Δρ. Ιωάννη Στεργίου. Κατόπιν, υπηρέτησε ως επικουρικός Επιμελητής Β' στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή Στυλιανού Κακολύρη, οπότε και εξελέγη στη βαθμίδα του Λέκτορα με γνωστικό αντικείμενο «Κλινική Ογκολογία». Κατόπιν, ανελίχθηκε στις υπόλοιπες ακαδημαϊκές βαθμίδες, αρχικά ως Επίκουρος Καθηγητής επί θητεία, ως μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής και τέλος, ως Αναπληρωτής Καθηγητής, θέση στην οποία παρέμεινε για σύντομο χρονικό διάστημα.

Ο Νίκος Ξενίδης, είχε αναπτύξει πλούσιο ερευνητικό και συγγραφικό έργο, καθ' όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής του πορείας. Το συγγραφικό του έργο, αποτελείται από πλειάδα επιστημονικών συγγραμμάτων, ξενόγλωσσων και ελληνικών, επιστημονικών δημοσιεύσεων και κεφαλαίων σε βιβλία Ογκολογίας. Ταυτόχρονα, το ερευνητικό του έργο, παρουσιάστηκε με τη μορφή ανακοινώσεων σε μεγάλα συνέδρια της Ελλάδας και του εξωτερικού, στα οποία συμμετείχε ως προσκεκλημένος ομιλητής. Ήταν επιβλέπων και μέλος επιτροπών διδακτορικών διατριβών, ανέπτυξε πλούσιο διδακτικό έργο στους φοιτητές του τμήματος

In memoriam...

Ιατρικής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης και συμμετείχε ενεργά στην εκπαίδευση των ειδικευομένων ιατρών στην Παθολογική Ογκολογία. Παράλληλα, ήταν μέλος αρκετών επιστημονικών εταιρειών, όπως η Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ESMO) και άλλων. Αξίζει να σημειωθεί, ότι ο Νίκος Ξενίδης, διετέλεσε πρόεδρος της επιστημονικής επιτροπής του 6^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου Ογκολογίας, που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη στις 4-7 Μαΐου 2022.

Επιτρέψτε μου μία προσωπική αναφορά στο Νίκο Ξενίδη. Ήταν ένας εξαιρετος ιατρός και βαθιά καταρτισμένος επιστήμονας. Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς του, ήταν η βαθιά αγάπη του προς το συνάνθρωπο, που πάλευε με το δυσίατο της νεοπλασματικής νόσου. Ήταν πάντα δίπλα στους ασθενείς του, όποτε τον είχαν ανάγκη και τους περιέβαλλε με αγάπη και σεβασμό. Ένας αξιαγάπητος άνθρωπος και επιστήμονας, που η απώλειά του γέμισε με απέραντη θλίψη όλους όσους είχαμε την ευτυχία να τον γνωρίσουμε, να συνεργαστούμε και γενικότερα να συναναστραφούμε μαζί του. Το κενό που άφησε, δυσαναπλήρωτο.

Νίκο, θα σε θυμόμαστε με μεγάλη αγάπη και σεβασμό...

Ευάγγελος Καραμητρούσης

Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β'

Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ. Ν. Παπαγεωργίου

GENETIC AND EPIGENETIC ANALYSIS IN COLORECTAL CANCER

Papasotiriou I¹, Pisanidou V², Serafeim A-P³, Beis G³, Hatzidaki E³, Apostolou P³

¹Research Genetic Cancer Centre International GmbH, Baarerstrasse 95, Zug 6301, Switzerland

²General Hospital of Ptolemaida "Mpodosakeio", Ptolemaida 50200, Greece

³Research Genetic Cancer Centre S.A., Florina 53100, Greece

Introduction: Colorectal cancer accounts for approximately 2 million cases every year worldwide, and more than 1 million related deaths. Early detection of the disease is of primary importance since mortality rates are reduced upon the involvement of screening programs. Identification of genetic and/or epigenetic patterns could contribute to early detection, prediction of treatment response, or progression of the disease. In this study, analysis was performed in circulating tumor cells from patients, suffering from colorectal cancer, both at the genetic and epigenetic levels.

Methods: A blood sample was collected from patients, representing colorectal cancer. Circulating tumor cells isolated from the above samples and array comparative genomic hybridization, as well as microarrays whole gene expression analysis followed. Blood was collected also from healthy individuals and similar assays were performed.

Results: Array CGH revealed patterns of specific cases, associated with X and Y chromosomes. The gene expression analysis led to the identification of a group of genes overexpressed only in cancer samples and not in normal individuals.

Conclusions: The study of circulating tumor cells, through genetic and epigenetic analysis, might be very useful in the identification of differential-expressed genes, or genetic patterns. These patterns could be used as screening or diagnostic tools. Despite the relatively small number of samples tested, the data are encouraging and further studies in more samples are needed, so to be used at a clinical level.

Keywords: colorectal cancer; genetics; epigenetic; circulating tumor cells

HRD/HRR NGS ANALYSIS IN 608 OVARIAN & PROSTATE CANCER SAMPLES

Samara S., Dikonomaki A., Roumelioti K., Christopoulou G., Constantoulakis P.

GENOTYPOS Science Labs, Athens, Greece

Introduction: Homologous Recombination Repair (HRR) pathway is a high-fidelity double-strand DNA breakage repair mechanism. Its deficiency is recently demonstrated as part of a mechanism for targeted therapy with PARP inhibitors (PARPi). Somatic mutations in HRR-associated genes and genomic instability (Loss Of Heterozygosity, Telomeric Allelic Imbalance, Large Rearrangements) consist biomarkers of HRR deficiency (Homologous Recombination Deficiency,HRD).

Aim: The purpose of this study is the detection of HRR/HRD-positive patients who could benefit from PARPi treatment, recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for these cancer types.

Methods: Samples from 338 ovarian cancer patients were tested for HRD (BRCA1/2 mutations and genomic instability) and from 270 prostate cancer patients for mutations in HRR genes, of which 124 for somatic (sHRR) and 146 for germline HRR mutations (gHRR). Libraries were prepared by AmoyDx® HRDFocus NGS Panel and AmoyDx® HANDLE HRR NGS Panel, respectively, and sequenced on NextSeq550 platform (Illumina) followed by bioinformatics analysis using ANDAS Data Analyzer (Amoy Diagnostics Co., Ltd.).

Results: Positive HRD score was detected in 49.4% of ovarian cancer patients (tBRCA: 7.2%, GSS score: 14.4% tBRCA+GS Sscore: 27.8%). Somatic mutations were detected in 42.4% of prostate cancer patients while actionable germline mutations were detected in 8.2%.

Conclusions: Studies have demonstrated that patients with HRD positive tumors may benefit from PARPi treatment. Timely and accurate selection of suitable candidates could be performed either by detecting the genetic cause (mutations in HRR genes) or the consequences (genomic instability). The methods we applied yielded results in concordance with published studies and are comparable to those of FDA approved companion diagnostic tests. Our experience highlighted the advantage of accessibility and short turn-around-times, using validated CE/IVD methods for the accurate evaluation of patients who could benefit from PARPi treatment. This approach constitutes a valuable diagnostic tool in the era of personalized medicine.

STUDY OF RESULTS AND SIDE EFFECTS OF LUNG INTRALUMINAL BRACHYTHERAPY

Seretis A.¹, Vasilakou E.¹, Karelaki C.¹, Pappas N.¹, Gerogiannis S.¹, Gialousis G.², Koukorava X.², Betsou S.², Zettos A.³, Bisirtzoglou D.³, Papalla K.¹

¹Radiation Oncology Department - "St Savvas" Anticancer Hospital

²Department of Radiophysics - "St Savvas" Anticancer Hospital

³Pulmonology Department - "St Savvas" Anticancer Hospital

Introduction: Lung cancer, despite the progress of treatment interventions, still remains a disease with relatively poor prognosis. Approximately 80-85% of cases are Non Small Cell Lung Cancer(NSCLC). Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma are responsible for the majority of NSCLC. Surgery offers the best treatment options.75% of patients present with locally advanced non-resectable disease. For these patients, chemotherapy and/or external beam radiotherapy is the treatment of choice, with low survival rates and high rates of local recurrence.

Aim: The purpose of this study is to investigate the immediate relief of obstructive symptoms.

Methods: Endobronchial brachytherapy is now an established method for relieving symptoms in advanced Non Small Cell Lung Cancer, with endobronchial relapse after radiotherapy. It is used for intraluminal tumours, alone or in combination with external beam radiotherapy and chemotherapy. Today it is applied in combination with external beam radiotherapy in selected primary bronchial and tracheal tumors. Brachytherapy is a method that is gaining ground as a curative and/or palliative therapy, in both primary and metastatic intraluminal tumors. High dose rate radiation is used with a relatively easy application process. The treatment is done in two applications, one per week x8 Gy.

Results: The clinical results and side effects, short-term and long-term, were studied in different cases, metastatic with complete obstruction and primary with complete obstruction and bleeding, with clinical improvement within the first 24 hours.

Conclusions: Lung cancer brachytherapy is an integral part of palliative treatment of lung cancer with dyspnea due to airway obstruction, with immediate clinical results.

EVALUATION OF DJ-1 AND PTEN BIOMARKERS IN ONCOLOGY PATIENTS BEFORE AND AFTER IMMUNOTHERAPY

Kantzioura A.², Tasioulis K.¹, Papi R.¹, Choli-Papadopoulou T.¹, Nikolakaki E.¹, Adamidis A.³

¹Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, 54124 Thessaloniki, Greece

²Second Medical Oncology Department, Theagenio Cancer Hospital, 54007 Thessaloniki, Greece, Hellenic Society of Oncologists

³Agios Loukas Clinic, 55236 Thessaloniki, Greece, Hellenic Society of Oncologists

Introduction: The “multifaceted” approach through interdisciplinary methodologies that combine cognitive objects such as physics, materials science, nano-biotechnology, etc., opens new horizons and new paths for the preparation of compounds in nanoscale and for the effective targeting of new biomolecules. Two proteins, a tumor suppressor protein PTEN (the phosphatase and TENSin homolog deleted on chromosome 10) and DJ / PARK7 protein (increased expression of both mRNA and DJ-1-produced oncogenic protein in various types of cancer), are investigated in patient serum before and after immunotherapy to correlate their protein production.

Aim: The purpose of this experimental study is to investigate the loss of activity of PTEN in relation to its phosphorylation, a phenomenon in which the DJ-1 protein is involved, as well as the correlation of their levels with the response to immunotherapy, prognosis, and survival of patients.

Methods: In this study, serum samples were taken from 42 oncology patients with different primary localization, histological type, and degree of tumor differentiation before and during immunotherapy (3 months after the onset of immunotherapy). PTEN and P-PTEN (Ser380) biomarkers were determined by Western blotting and DJ-1 by ELISA, but firstly total serum proteins had been determined by the Bradford method.

Results: Between the levels of PTEN, P-PTEN and DJ-1, a correlation was observed in the different types of cancer both with each other and in relation with immunotherapy as well as with the stage of the disease and its final outcome.

Conclusion: PTEN, P-PTEN and DJ-1 could be further investigated for their use as biomarkers of responses to immunotherapy as well as prognostic markers for various types of cancer.

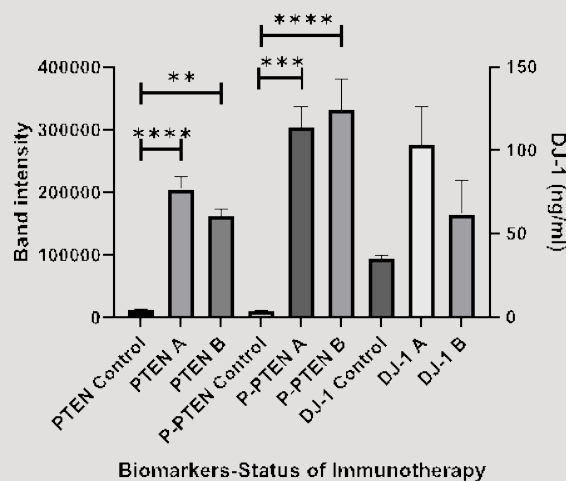


Figure 1. The variation of PTEN, P-PTEN and DJ-1 biomarker levels in oncology patients before and during immunotherapy depends on the corresponding levels in healthy adults.

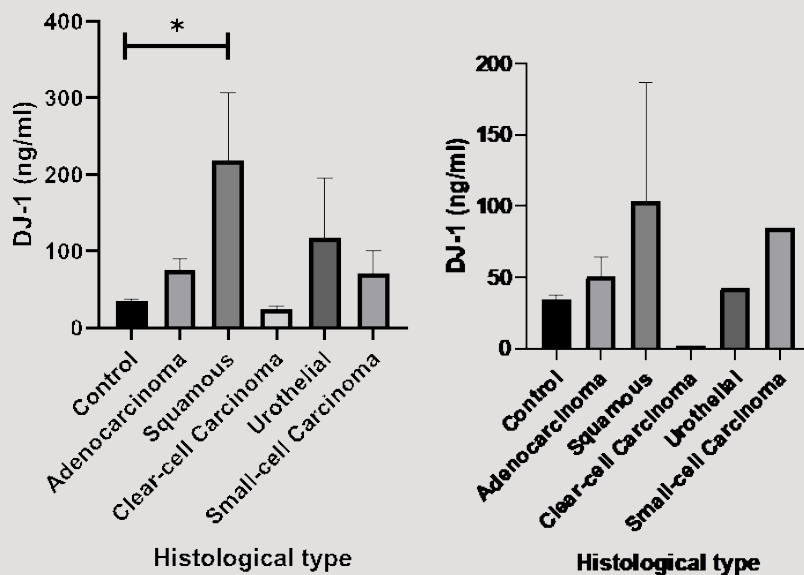


Figure 2. The variation of the DJ-1 biomarker levels regarding the histological type of the cancer before and after performing immunotherapy.

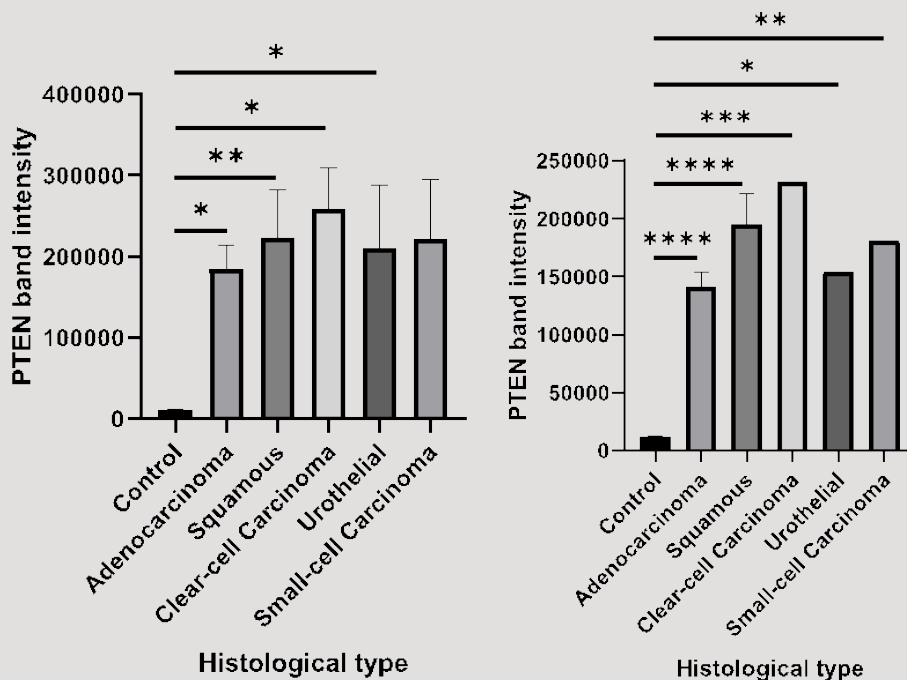


Figure 3. The variation of the levels of the PTEN biomarker regarding the histological type of the neoplasm before and after performing the immunotherapy.

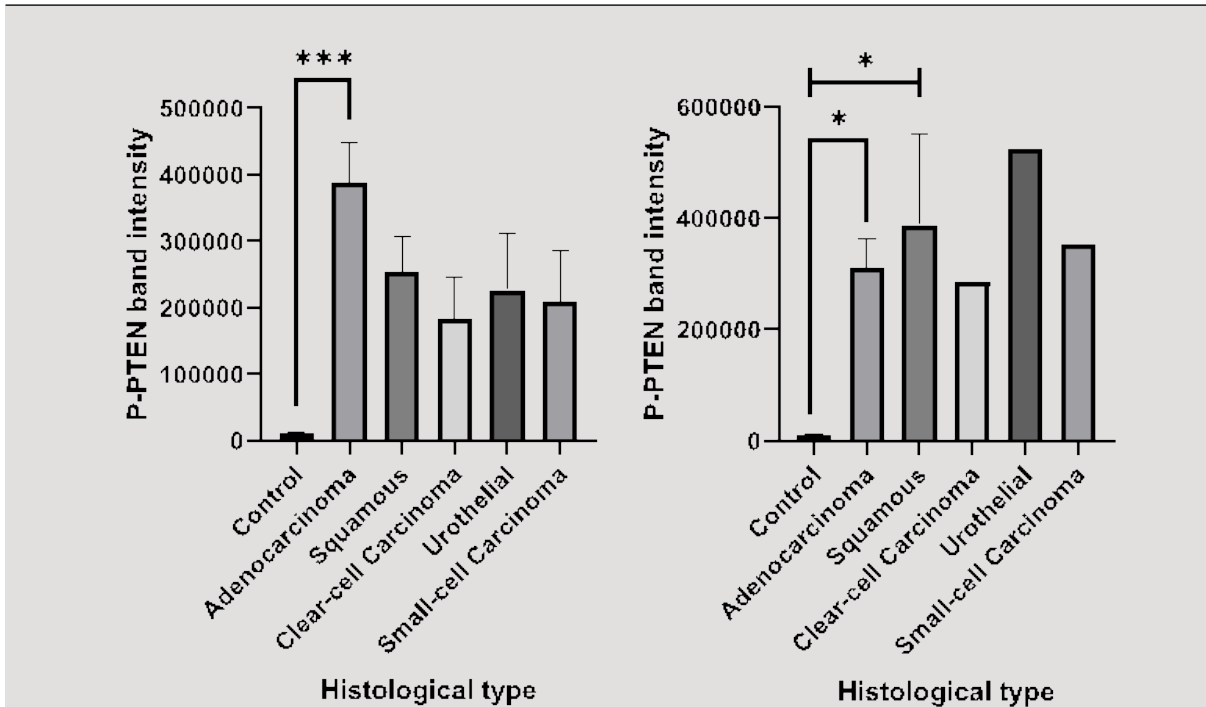


Figure 4. The variation of P-PTEN biomarker levels with respect to the histological type of the neoplasm prior and during immunotherapy.

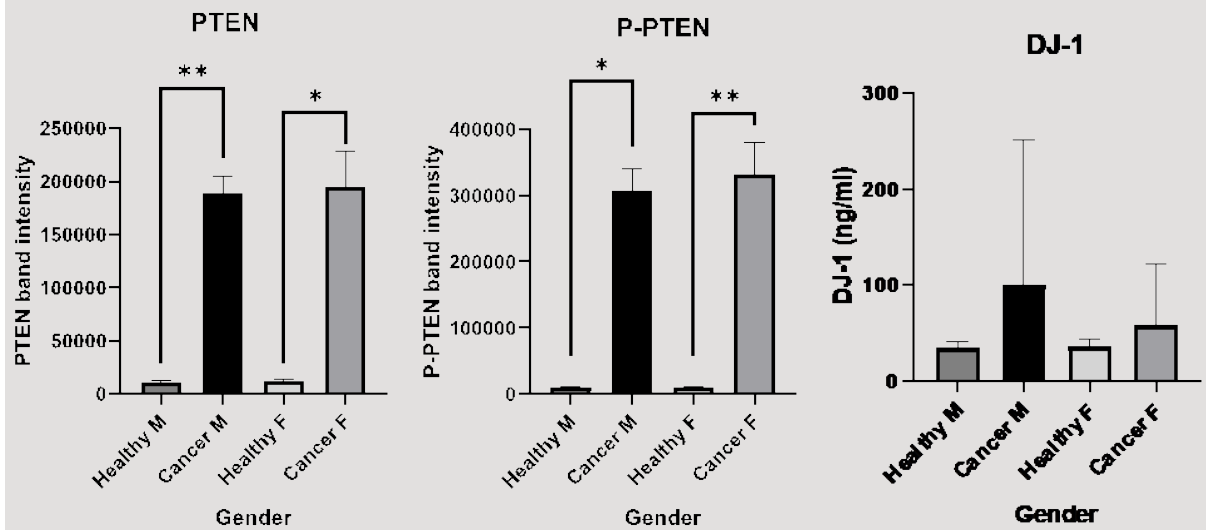


Figure 5. The variation of PTEN, P-PTEN AND DJ1 biomarker levels with respect to sex in cancer patients and healthy adults.

TESTING OF NEWLY DIAGNOSED ADVANCED HIGH GRADE OVARIAN CANCER (OC) PATIENTS WITH THE MYRIAD GENETICS MYCHOICE® CDX PLUS NEXT GENERATION SEQUENCING-BASED IN VITRO DIAGNOSTIC TEST EMPHASIZES THE NEED FOR PUBLIC INSURANCE COVERAGE OF GENETIC TESTING: RESULTS OF A NATIONAL PROGRAM BY THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY (HESMO)

Liontos M, Timotheadou E, Saloustris E, Koumariou A, Athanasiadis I, Karageorgopoulou S, Papakotoulas P, Syrios J, Kesisis G, Papadimitriou C, Biziota E, Skondra M, Giassas S, Kampletsas E, Peroukidis S, Christodoulou C, Kantzioura A, Nikolaou M, Papaxoinis G, Soupos N, Fotarelli A, Emmanouilidis C, Kotsakis A, Mavroudis D, Bokas A, Stamatopoulou S, Tolis C, Mauri D, Anagnostopoulos A, Georgoulis V, Korantzis I, Koutras A, Koutsoukos K, Papadopoulos G, Papanikolaou S, Pouptsis A, Romanidou O, Touroutoglou N, Tsiara A, Floros T, Agorastos T, Adamidis A, Andreadis C, Andreadou A, Gouveris P, Demiri S, Kalykaki A, Kanaloupiti D, Kapodistrias N, Makatsoris T, Mountzios I, Botsolis K, Nasi D, Ntouvelis E, Xanthakis I, Oikonomopoulou P, Papazisis K, Perdikouri E-I, Pispirigou M, Pliarchopoulou K, Raxis E, Rallis G, Rapti K, Stamati D, Stefanou D, Tzaninins D, Tryfonopoulos D, Fassas A, Fountzila E, Charalampakis N, Chatsidis G, Christopoulou A, Aravantinos G, Ardavanis A, Efthymiadis K, Zagouri F, Zakopoulou R, Zarkavelis G, Zafeiriou Z, Ziogas D, Zlatintsi T, Thomopoulou K, Kalofonos C, Kaltsas S, Karanikiotis C, Katopodi O, Kosmas C, Kosmidis P, Kourousis C, Kostadima L, Lampropoulos S, Laschos K, Levva S, Lianos E, Makrantonakis P, Maragos C, Mitsimponas N, Michalaki V, Barmponis V, Bafaloukos D, Boutis A, Neandis K, Nikiforidis L, Nikolakopoulos A, Ntoufexis D, Oikonomopoulos G, Orfanos G, Panou M, Papanastasopoulos P, Papafili A, Paraskeva M, Pektasidis E, Petrakis D, Rigakos G, Rigas G, Spathas N, Sfika A, Tegos T, Tzovaras A, Tripodaki E-S, Tsoukalas N, Papageorgiou F, Boukovinas I, Saridaki Z

On behalf of the Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO)

Aim:	Homologous Recombination deficiency represents a distinct entity in OC. Clinical data suggest that treatment selection can also consider beyond BRCA1/2 carriers those bearing Genomic Instability. Therefore, testing for GIS is critical to expand patients' pool for targeted treatment. Myriad my Choice, is currently the only FDA approved test that can detect Homologous Recombination Deficiency (HRD) by assessing BRCA1/BRCA2 Status, and the Genomic Instability Status (GIS) in tumor using three critical biomarkers: loss of heterozygosity, telomeric allelic imbalance and large-scale state transitions. To address this need, HeSMO has initiated a national program to provide access to myChoice to those newly diagnosed patients with high grade stage III/IV OC.
Methods:	All patients with newly diagnosed stage III/IV high grade OC were eligible to participate in this program. The specific performance characteristics of the myChoiceCDx assay were determined by studies using FFPE tumor samples. Samples were selected to evaluate a range of representative tumor BRCA1 and BRCA2 sequence variants (e.g. single nucleotide variants, insertions or deletions and variants in homopolymers) and Large Rearrangements (e.g. deletions and duplications affecting single and multiple exons) detected by the myChoiceCDx assay, as well as a representative range of GIS. The overall results are composed of two major components, GIS Status (positive or negative) and tBRCA1/2 Status (positive or negative). The combined results form the basis of the overall interpretation of the myChoiceCDx Myriad HRD Status.

Results: From December 2020 to January 2022, 454 patients from all over the country were tested within this program. 220 patients (48.46%) had a positive GIS report and 179 (39.43%) had a negative one. Among Count GIS positive cases, 122 patients were tBRCAwt (26.87%) 78 patients were tBRCAm (17.18%) and 10 patients had suspected deleterious BRCA1/2 mutations (2.20%). Inconclusive was the report in 38 specimens (8.37%) and myChoice Lab failed to complete the analysis in 15 cases (3.30%). Furthermore, mutations were also detected in a number of other genes, including but not limited to, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, FANCL, CHEK2.

Conclusions: In our series, 48.46% of the patients with high grade OC tested as BRCA1/2 and/or GIS positive, in accordance with published data, underlying the clinical need to implement GIS testing in OC patients' molecular evaluation. Apart from the significant implications for treatment possibilities in an expanded patients' population, these results are also important for cancer prevention. We strongly believe that our results will strengthen our efforts for reimbursement of such testing in high grade OC patients, and will serve as a roadmap for the establishment of local HRD testing solutions.

APPLICATION OF NGS TECHNOLOGY IN SARCOMAS' DIAGNOSIS. ISSUES AND CONCLUSION OF NGS USE IN THE CONTEXT OF A PUBLIC HEALTH CARE SYSTEM PROVIDER

Mahaira L., Konteles V., Dimitriadis E.

Department of Genetics, "St.Savvas" Anticancer Hospital

Introduction:	The majority of tumors of mesenchymal origin (mainly sarcomas) is characterized by the presence of chimeric genes. The detection and identification of these genes has become an essential part of these tumors' diagnosis. RT-PCR and FISH analysis are the most widely used technique up to now. During the last decade evolution in NGS technology offered an alternative application for fusion genes identification. However, up to now, the commercially available kits specific for sarcomas are extremely few and have significant limitations.
Aim:	The goal of this study is to present the findings of NGS application in sarcomas diagnosis using a panel designed in our lab.
Methods:	NGS analysis was performed on an Ion Gene Studio S5 (Thermo Fisher Scientific). Using published data and known sequences as well as the Ion Designer Suite, we designed a panel that includes 82 different fusion products instead of 62 that were initially included in a Thermo Fisher Research panel. This new, in-house designed, panel covers 40 different histological types of mesenchymal tumors.
Results:	Until today, 143 samples have been analyzed using this new panel. Among these, 10 samples were excluded due to degraded starting material. Fusion genes were detected in 38/133 samples, and EWSR1/FLI1 was the most commonly identified fusion. Samples were received, analyzed and results were presented to clinicians in a median period of 2-3 weeks.
Conclusions:	NGS technology can and should be incorporated in sarcomas' diagnostic workflow. The only obstacle that should be bypassed is the quality of the starting material sent for analysis.

DIFFERENT COPY NUMBER VARIATIONS (CNVs) ACCOUNT FOR 10.7% OF PATHOGENIC VARIANTS IN 2163 PATIENTS REFERRED FOR HEREDITARY CANCER TESTING

Agianitopoulos K.¹, Pepe G.¹, Papadopoulou E.¹, Tsaousis G.N.¹, Apostolopoulou D.¹, Tsoulos N.¹, Potska V.¹, Venizelos V.², Markopoulos C.³, Iosifidou R.⁴, Vasilaki-Antonatou M.⁵, Christodoulou C.², Natsiopoulou I.⁶, Papazisis K.⁷, Kabletsas E.⁸, Psyrris A.⁹, Karageorgopoulou S.¹⁰, Giassas S.¹¹, Ziogas D.¹¹, Lalla E.⁴, Koumariou A.⁹, Papadimitriou C.¹², Trafalis D.¹³, Timotheadou E.¹⁴, Nasioulas G.¹

¹ Genekor Medical S.A, Athens, Greece

² Metropolitan Hospital, Athens, Greece

³ Athens Medical Center, Athens, Greece

⁴ Theagenio Anticancer Hospital, Thessaloniki, Greece

⁵ Metropolitan General Hospital, Athens, Greece

⁶ Interbalkan Medical Center of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁷ Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

⁸ University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

⁹ Attikon University Hospital, Athens, Greece

¹⁰ IASO, General Maternity and Gynecology Clinic, Athens, Greece

¹¹ General Hospital of Athens "LAIKO", Athens, Greece

¹² Alexandra Regional General Hospital, Athens, Greece

¹³ Mediterraneo, Athens, Greece

¹⁴ University Hospital "Papageorgiou" Thessaloniki, Greece

Introduction: Hereditary Cancer Syndromes play a major role in about 5-10% of all cancers and are associated with the presence of inherited variants in specific genes. Copy number variations (CNVs) are a type of variants associated with inherited cancer. Nowadays, Next Generation Sequencing (NGS) technology has contributed to the analysis of many genes and is used in clinical practice to analyze CNVs.

Aim: Detection of CNVs in cancer patients using SeqPilot software (JSI Medical Systems) and panelcn.MOPS algorithm.

Methods: A total of 2163 patients (1785 with breast cancer, 267 with ovarian cancer and 111 with colorectal cancer) were tested for cancer predisposition by analyzing 43 genes using NGS and performing bioinformatics analysis of CNVs.

Results: The 10.7% (50/464) of all pathogenic/likely pathogenic variants were CNVs. In patients with breast cancer and ovarian cancer at least one pathogenic/likely pathogenic variant was detected in 362 (20.3%) and 74 (27.7%) of patients and CNVs accounted for 10.2% (37/362) and 6.7% (5/74), respectively. In patients with colorectal cancer CNVs accounted for 28.6% (8/28) of pathogenic/likely pathogenic variants. Among the 50 CNVs detected 72% were detected in high-risk cancer genes (50% BRCA1, 2% BRCA2, 8% PMS2, 6% MLH1, 6% MSH2), 20% in moderate-risk cancer genes (16% CHEK2, 4% ATM) and 8% in a low-risk cancer gene (8% FANCA). The confirmation of the findings with the MLPA technique showed that use of computational algorithms for CNV detection have 100% sensitivity and specificity.

Conclusions: Genetic testing in hereditary cancer is recommended to include full gene length sequencing as well as analysis of CNVs, contributing to medical management decisions for patients, as shown by the high percentage of CNVs among the positive findings. In addition, CNVs detect algorithms provide a cost-effective and feasible methodology for their determination from NGS data.

APPLICATION OF NGS TECHNOLOGY IN SARCOMAS' DIAGNOSIS. ISSUES AND CONCLUSION OF NGS USE IN THE CONTEXT OF A PUBLIC HEALTH CARE SYSTEM PROVIDER

Mahaira L., Konteles V., Dimitriadis E.

Department of Genetics, "St.Savvas" Anticancer Hospital

Introduction:	The majority of tumors of mesenchymal origin (mainly sarcomas) is characterized by the presence of chimeric genes. The detection and identification of these genes has become an essential part of these tumors' diagnosis. RT-PCR and FISH analysis are the most widely used technique up to now. During the last decade evolution in NGS technology offered an alternative application for fusion genes identification. However, up to now, the commercially available kits specific for sarcomas are extremely few and have significant limitations.
Aim:	The goal of this study is to present the findings of NGS application in sarcomas diagnosis using a panel designed in our lab.
Methods:	NGS analysis was performed on an Ion Gene Studio S5 (Thermo Fisher Scientific). Using published data and known sequences as well as the Ion Designer Suite, we designed a panel that includes 82 different fusion products instead of 62 that were initially included in a Thermo Fisher Research panel. This new, in-house designed, panel covers 40 different histological types of mesenchymal tumors.
Results:	Until today, 143 samples have been analyzed using this new panel. Among these, 10 samples were excluded due to degraded starting material. Fusion genes were detected in 38/133 samples, and EWSR1/FLI1 was the most commonly identified fusion. Samples were received, analyzed and results were presented to clinicians in a median period of 2-3 weeks.
Conclusions:	NGS technology can and should be incorporated in sarcomas' diagnostic workflow. The only obstacle that should be bypassed is the quality of the starting material sent for analysis.

HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN PATIENTS OF FOURTH AGE WITH NON MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)

Karelaki C. , Vasilakou E. , Seretis A. , Pappas N. , Karagianni P. , Gerogiannis S. , Papalla K.

Radiation Oncology Clinic, General Anti-Cancer Oncology Hospital 'Saint Savvas', Athens, Greece

Introduction:	Radiation therapy is an important tool in the treatment of non-melanoma skin cancers (NMSCs), mainly squamous cell carcinomas (SCC) and basal cell carcinomas (BCC), for elderly patients undergoing surgical resection of the tumor, or even those who cannot undergo surgery due to advanced age and comorbidity. The fourth age refers to patients over the age of 80, usually with multiple health problems
Aim:	With this study we would like to highlight the therapeutic benefit of hypofractionated radiotherapy in combination with its toxicity in elderly patients with PS: 3-4 at the ECOG classification. Also the ambulatory problems of these patients become an obstacle for regimens of 6-7 weeks and increased toxicity is observed.
Methods:	In the Radiotherapy Department of 'Saint Savvas' Hospital, 30 cases of patients aged 80-97 years presented with advanced local non-melanoma skin cancer of therapeutic stage T3-T4 from January 2021- December 2021. They were treated with hypofractionated radiotherapy regimen of total dose of 50 Gy with daily dose of 2.5 Gy in multiple phases. 3% (19/30) of the patients had undergone surgical resection and had a relapse and 36.7% (11/30) were treated exclusively with radical radiotherapy. Of the above cases, 83.3% (25/30) were associated with SCC ,while 16.6% (5/30) were related to BCC.
Results:	The mean age of patients was 88 years old. All cases showed radiodermatitis and mucositis GI-GIII by ECOG, which were treated with conservative treatment. None of the patients discontinued treatment, 23.3% (7/30) of them did not follow the complete re-examination while the remaining 76.6% (23/30) had a good response to the regular re-examination in the last 6 months. 80% (24/30) had complete remission of the disease after the first re-examination (3 months after treatment) with complete remission of local side effects within 2-3 weeks after radiotherapy.
Conclusions:	The treatment regimens showed impressive results with good tolerance to radiotherapy in elderly patients.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN AMBULATORY PATIENTS WITH ACTIVE CANCER: RESULTS FORM THE ACT4CAT TRIAL

Tsoukalas N., Christopoulou A., Koumarianou A., Timotheadou E., Athanasiadis I., Samelis G., Peroukidis S., Psyrris A., Kapodistrias N., Nikolakopoulos A., Demiri S., Andreadis Ch., Bokas A., Tripodaki E-S., Ardavanis A., Samantas E., Papandreou Ch., Kalofonos Ch., Mavroudis D., Kentepozidis N., Barbounis V., Anastopoulou G., Arvanitou E., Gkikas K., Papadopoulou P., Nikolaidi A., Kampoli A., Katsouli E., Dimitriadou A., Goulinopoulos S., Assi A., Mouzakiti A., Tzimou M., Perdikari K.-Ch., Giannakou M., Litos I., Sofatzis I., Mala A., Michas A., Binas I., Thalassinou P., Loulias N., Ardavanis-Loukeris G., Volakakis N., Athanasiadis A., Papakotoulas P., Boukovinas I.

On behalf of the Hellenic Society of Medical Oncology (HeSMO, <http://www.hesmo.gr/en>), Athens, Greece

Aim: Venous thromboembolism (VTE) might be a challenge with a lot of negative consequences for patients with active cancer. VTE affects ongoing anticancer treatment, worsening morbidity and mortality, increases economic burden and escalates psychological distress. Incidence of VTE in patients with cancer reported 20%. Current guidelines recommend pharmacologic prophylaxis in ambulatory cancer patients with Khorana score ≥ 2

Methods: ACT4CAT is a prospective observational phase IV study conducted by HeSMO Greece, aiming to record the clinical practice of VTE prophylaxis in active cancer patients. Ambulatory oncology patients who received thromboprophylaxis enrolled after signing informed consent. The study was approved by the bioethics committee.

Results: 691 patients from 19 oncology departments administered thromboprophylaxis, their therapeutic lines were: 1st line 57.6%, 2nd line 14.8%, adjuvant 9.0% and neoadjuvant 7.5%. Tumor types: gastrointestinal 45.4%, lung 25.8%, urological 11.6%, gynecological 6.0%, breast 4.2% and others 7.0%. Age ≥ 65 found at 55% of patients, BMI ≥ 30 at 17.5% and males were 63%. High-Risk for Thrombosis Agents (HRTAs) received at 87.2%, specifically: platinum agents (56.3%), antimetabolites (54.2%) and immunotherapy (12.1%). 54.5% of the anticancer agents had potential drug-drug interactions (DDIs) with anticoagulation treatment. Thrombosis risk factors in % presented in table per tumor type.

Primary tumor	Incidence	Gender (female)	Age ≥ 65	BMI ≥ 30	Smoking	Khorana score ≥ 2	Metastatic	HRTAs	DDIs
Pancreas	27.2	40.9	54.0	11.2	49.2	100.0	76.7	96.8	63.1
Lung	25.8	22.3	57.6	19.2	88.1	60.5	88.5	89.3	58.2
Stomach	7.1	23.8	57.1	14.3	61.2	98.0	65.9	89.8	32.7
Urological	11.6	9.5	66.3	22.5	71.3	26.3	69.3	66.3	47.5
Rectal	11.1	37.3	59.2	11.8	47.4	21.1	85.5	93.4	30.3
Breast	4.2	96.2	24.1	17.2	34.5	17.2	73.1	62.1	65.5
Ovarian	4.1	100.0	60.7	25.0	28.6	67.9	76.9	85.7	78.6
Corpus uterus	1.2	100.0	62.5	62.5	25.0	62.5	83.3	62.5	87.5
Cervix uterus	0.7	100.0	-	-	80.0	80.0	80.0	100.0	100.0
Other	7.0	32.4	43.8	29.2	66.7	4.2	64.7	83.3	50.0

Thromboprophylaxis duration lasted 5.3 ± 3.5 months. Main agents were: tinzaparin 89.6%, fondaparinux 6.0%, bemiparin 2.2%, enoxaparin 1.6%, apixaban 0.3% and rivaroxaban 0.3%. Intermediate thromboprophylaxis doses received from 68% of patients, less in adjuvant setting (45.2%), with a preference in metastatic cases (OR: 1.5 95%CI: 1.02-2.3, $p=0.026$). 14 thrombotic events reported (efficacy: 98.0%, 95%CI: 96.6-98.8%) and 12 grade 1 bleeding events (1.7%, 95%CI: 1.0-3.0%).

Conclusions: Prevention of venous thromboembolism in ambulatory patients with active cancer found to be effective and safe. Apart from the Khorana score, specific patient characteristics, metastasis, HRTAs and DDIs seemed that affect the clinical decision for thromboprophylaxis mainly with LMWHs and often on intermediate doses regardless the clinical setting. Oncologists appeared to be informed that CAT is not negligible risk and try to protect their patients with thromboprophylaxis.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LOW HER2 EXPRESSION IN PATIENTS WITH EARLY HORMONAL RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER

Douganiotis G.¹, Kontovinis L.², Markopoulou E.², Ainali A.^{2,3}, Zarampoukas Th.⁴, Natsiopoulou I.³, Papazisis K.^{2,3}

¹3rd Department of Medical Oncology, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece

²Medical Oncology Department, Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

³Breast Cancer Center, Interbalkan European Medical Center, Thessaloniki, Greece

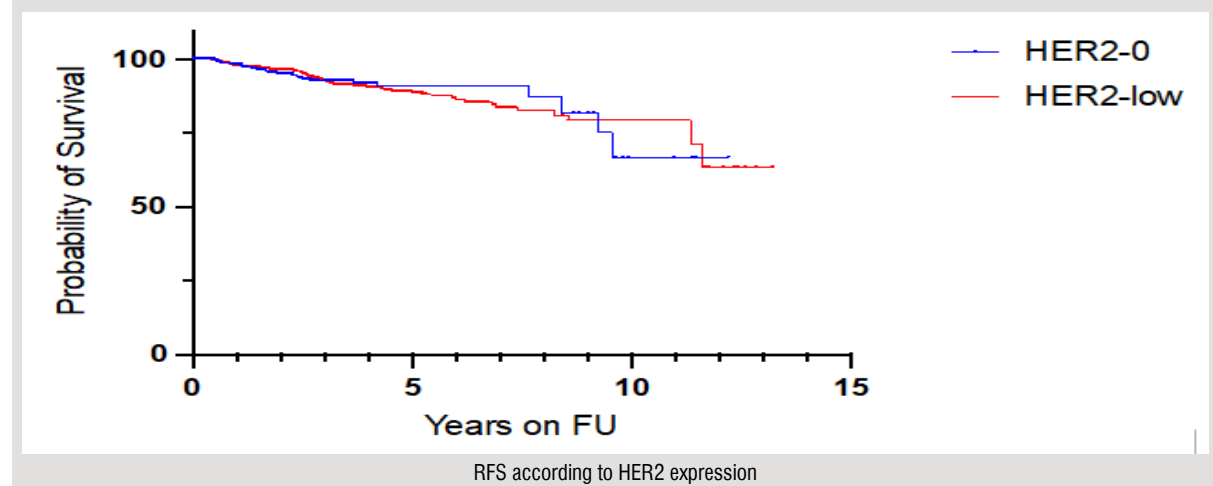
⁴Department of Pathology, Interbalkan European Medical Center, Thessaloniki, Greece

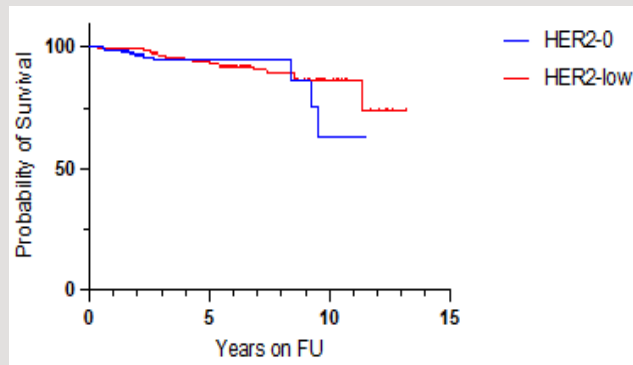
Introduction: The current classification of breast cancer is based on the assessment of Hormonal Receptors and HER2 expression via immunohistochemistry (IHC). According to HER2 expression, tumors are classified as HER2-positive (IHC +3, +2 with positive in situ hybridization - ISH) and HER2-negative (IHC 0, +1, +2 with negative ISH). New data have revealed significant heterogeneity in the group of HER2-negative tumors, and have shown that low expression of HER2 has predictive and possibly also prognostic significance, although this phenomenon is still under examination.

Methods: Data from the medical records of Oncomedicare were retrospectively collected from 2007 to 2021. The analysis included all patients with early Hormonal Receptor-positive HER2-negative breast cancer, who had completed their initial treatment and had started hormonal treatment and for whom data were available in a certified pathology laboratory regarding the precise immunohistochemical expression of HER2. The duration of Recurrence-Free Survival (RFS) was recorded in the study population, and additional stratification was performed according to the presence of lymph node disease (N+) or not (N-).

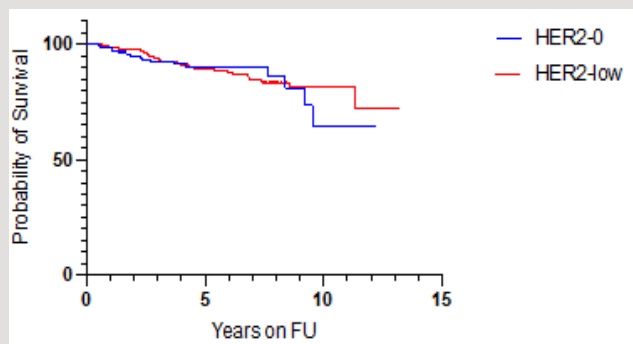
Results: A total of 949 patients with HR-positive HER2-negative breast cancer were included in the analysis. Median age at diagnosis was 51 years, with a median follow-up of 2.8 years. 297 patients were N+, 645 were N-, and 7 did not have (N) staging. HER2 expression was not prognostic for recurrence free survival. Stratification according to N stage showed a lack of prognostic significance of HER2 expression both in N+ and in N- patients. In the N+ patients, HER2 expression of +2 showed a trend towards increased risk of recurrence compared to HER2 (0), but this was not statistically significant (HR=1.512, 95% CI 0.6315-3.620). In lobular or mixed ductal/lobular tumors, low HER2 expression showed a trend towards increased risk of recurrence compared to HER2 (0), which was also not statistically significant (HR=2.192, 95% CI 0.819-5.912).

Conclusions: Low HER2 expression in patients with early Hormonal Receptor positive breast cancer was not prognostic for recurrence-free survival in this study.

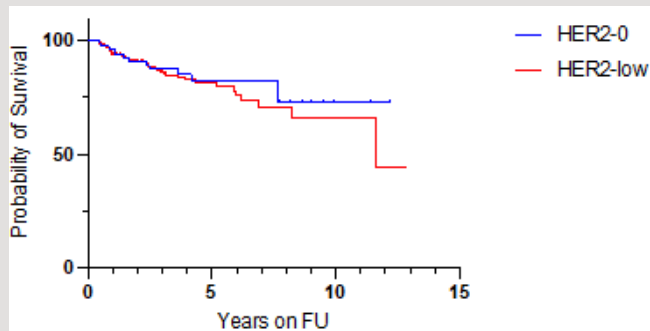




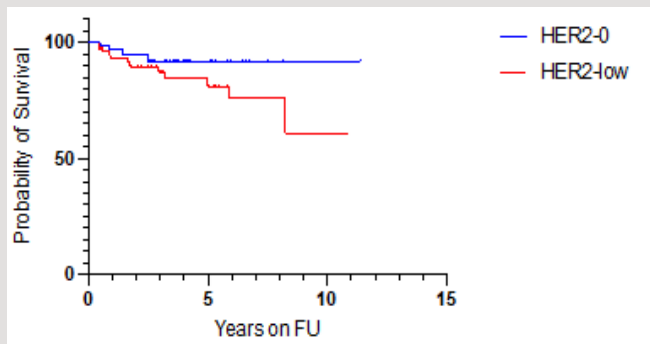
N- patients



N+ patients



Patients with ductal carcinoma



Patients with lobular / mixed ductal&lobular carcinoma

THROMBOPROPHYLAXIS IN LUNG CANCER PATIENTS WITH TINZAPARIN: RESULTS FROM THE INVESTIGATION ON CANCER & LUNG THROMBOPROPHYLAXIS - THE ICALT STUDY

Kouvela M., Grammoustianou M., Sarropoulou F., Tsamis I., Gomatou G., Gkiozos I., Nikolaidou B., Kotteas E., Syrigos K.N.

Oncology Unit, 3rd Internal Medicine Department, Medical School, University of Athens, "Sotiria" Hospital Athens, Greece

Aim:	It is known that malignancies exaggerate the risk of thrombosis up to 20%, while for Lung Cancer (LC) is articulated up to 14%. Likewise, thrombosis amplifies the LC progression, thrombosis-associated lung cancer (TALC). The pathophysiology promoting LCAT & TALC is multifactorial depending on the characteristics of LC, specific anti-cancer modalities, patient features, and several biomarkers. Low-molecular-weight heparins are used in prophylaxis and treatment for high-burden for thrombosis (HTB) patients, allowing specialists to focus on the cancer disease.
Methods:	iCaLT is a prospective observational study assessing the role of thromboprophylaxis with tinzaparin 10.000 Anti-Xa IU, OD with the systemic anti-cancer therapy (SACT). LC patients with active disease and high thrombotic risk that are currently under treatment receive prophylactic dose of tinzaparin and are monitored up to six months or until treatment line terminates.
Results:	Results from 106 patients reported 79% were males. Histological results involve: adenocarcinomas 54%, squamous 25%, small cell 15% and others. On average patients accumulated 3.7 ± 1.1 risk factors, 91% of patients accumulated ≥ 3 risk factors. Median thromboprophylaxis duration was: 4.8 months. One patient experienced thrombotic event (efficacy 99.1%, 95%CI: 94.6-99.8%), five patients experienced minor bleeding adverse events (haemoptysis) (4.7%, 95%CI: 2.0-10.6%), and two patients allergic reactions. Patients with haemoptysis had lower age (60 vs. 67, $p=0.1357$).
Conclusions:	Thromboprophylaxis with tinzaparin intermediate dose in high thrombotic risk patients with active lung cancer is effective and safe. Further research is needed.

COMPARATIVE STUDY OF CHEMOTHERAPY COST FOR BREAST AND PANCREATIC CANCER OF TWO SEPARATE YEARS AT HIPPOCRATION HOSPITAL OF ATHENS (BEFORE AND AFTER EOPYY ORGANIZATION ESTABLISHMENT)

Tsingouni A¹., Toutouzas K².

¹Master of Science "Surgical Oncology" UOA-"Hippocratio" General Hospital of Athens,

²First Department of Propaedeutic Surgery UOA-"Hippocratio" General Hospital of Athens

Introduction: Objective of this study is to compare the cost of chemotherapy drugs for breast and pancreatic cancer at the General Hospital of Athens "Hippocratio" for two individual years, in 2007, before the beginning of the economic crisis in Greece and in 2016, after the country entered the memorandum. The cost includes supportive antiemetic treatment.

Aim: Comparison of chemotherapy cost for breast and pancreatic cancer in different national economic conditions, 2007 & 2016 with restricted prescription, establishment of EOPYY organization and control mechanisms of pharmaceutical cost, such as the portion of original/generic drugs and the national oncology guidelines. Aim is to identify the cost variation and to evaluate the impact of crisis.

Methods: Retrospective data collection from hospital IT department. The file including all patients data and invoicing cost, was processed, categorized based on the diagnosis and analyzed accordingly.

Results: Hospital budget is higher for 2016 (2007: 111,188,344.18 € < 2016: 115,624,891.36 €). Pharmacy budget is almost the same (2007: 15,400,000.00 € & 2016: € 15,440,000.00). In 2016, breast cancer chemotherapy cost is lower. The cost per patient decreased 3.5%. The number of patients was reduced by 5% although the portion of men was increased by 0.7%. The cost per session decreased by 1.6%, while the average number of sessions remained stable at 7. The average age changed from 61 to 59.8 years. Pancreatic cancer chemotherapy cost is higher for 2016, while the cost per patient was reduced by 43%. The number of patients increased by 54% with an increase of 16.7% for women. The average age of patients reached 65.5 from 64 years. The cost per session was recorded 57.3% lower. The average number of sessions per patient increased from 7 to 9 treatments.

		CHEMO-THERAPY COST	COST PER PATIENT	NUMBER OF PATIENTS	COST PER SESSION	AVG No SESSIONS	AVG AGE	ΓΥΝΑΙΚΕΣ WOMEN	ΑΝΔΡΕΣ MEN
BREAST CANCER	2007	1.597.695,04 €	10.442,45 €	153	1.316,06 €	7	61	151	2
	2016	1.460.909,35 €	10.075,24 €	145	1.295,13 €	7	59,8	142	3
PANCREATIC CANCER	2007	248.681,69 €	5.920 €	42	826,19 €	7	64	13	29
	2016	306.121,73 €	3.327,41 €	92	352,67 €	9	65,5	43	49

Conclusions: In 2016, total hospital budget was higher compared to 2007 while at the same time pharmacy budget remained stable. Breast cancer chemotherapy cost was slightly decreased and so did the number and average age of patients. Concerning pancreatic cancer treatment, significant decrease of chemotherapy cost per patient (43%) was recorded. At the same time the total number of patients was increased (54%) and the average number of chemotherapy sessions per patient changed from 7 to 9. The portion of female patients was also increased.

OVARIAN CANCER IN GREECE: A RETROSPECTIVE STUDY OF 1,470 PATIENTS TREATED IN ALEXANDRA UNIVERSITY HOSPITAL

Andrikopoulou A., Zagouri F., Kaparelou M., Koutsoukos K., Markellos C., Skafida E., Papatheodoridi A.M., Dimopoulos M.A., Lontos M.

Department of Clinical Therapeutics, Alexandra University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Introduction: Globally, ovarian cancer is the seventh most common cancer in women and the eighth most common cause of cancer death. Despite initial high response rates to chemotherapy, most patients eventually relapse and 75% of stage III/IV patients die within 5 years.

Aim: To provide real-world data on prognosis and treatment of patients with stage III/IV ovarian cancer treated in Greece.

Methods: We retrospectively recorded the clinicopathological characteristics of ovarian cancer patients treated in the Hematology-Oncology Unit of Clinical Therapeutics Department of University of Athens in Alexandra General Hospital. Between January 1994 to December 2018, 1470 ovarian cancer patients were diagnosed, treated and followed up in our Department which has been certified by the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) as a center of excellence for the treatment of ovarian cancer. All women had provided informed consent for their treatment as well as for their use of medical records for research purposes. Clinicopathological characteristics recorded include age at diagnosis, stage and histology of the disease, primary or interval debulking surgery, residual disease at IDS, BRCA mutation status, progression-free survival and overall survival.

Results: Median age of diagnosis was 59 years. About 75% of patients were diagnosed with advanced disease (III/IV), including 54,7% (774/1416) of stage IIIC patients and 14,7% (208/1416) of stage IV patients. Serous ovarian carcinomas accounted for 63% of overall ovarian patients, while endometrioid and clear cell carcinomas consisted the 11,5% and 8% of ovarian tumors respectively. Collectively, all epithelial ovarian tumors composed approximately the 90% of the overall population. 83,7% of patients demonstrated a performance status of ECOG 0/1. The majority of patients (85,7%) underwent a primary debulking surgery in contrast with 8,5% who underwent an interval debulking surgical intervention. Diagnosis of the remaining 5,7% was based on laparoscopic biopsy or cytologic examination of ascitic/pleural fluid. Among 989 (67,3%) of patients with available recurrence date, median PFS was 38 months. Stage IIIC/IV ovarian cancer patients exhibited a median PFS of 27 months that was significantly lower than that of the overall population. Median OS was 52 and 42 months for the overall and stage IIIC/IV patients respectively. Among 92 patients that were tested for BRCA, 29,3% (27/92) of patients were BRCA-mutant in contrast with 70,7% (65/92) BRCA-wild type patients, although BRCA germline/somatic testing was not performed before 2005 and was rarely performed before 2010. Therefore, our study size remains limited regarding BRCA mutation status.

Conclusions: These are the preliminary results of the epidemiological study of ovarian cancer patients treated in our institution. Our results are consistent with data already described (1,2,3). Further subgroup analysis of our dataset is anticipated to determine clinicopathological characteristics and survival rates among different populations.

1. New insights into ovarian cancer pathology
2. Ovarian cancer
3. Epidemiology of epithelial ovarian cancer

J. Prat
Ursula A Matulonis , Anil K Sood , Lesley Fallowfield , Brooke E Howitt , Jalid Sehouli , Beth Y Karlan
Penelope M. Webb MA, DPhil, Group Leader, Gynaecological Cancers Group
Susan J. Jordan MBBS, PhD, Team Head, Cancer Causes and Care Group

Table I. Clinicopathological characteristics of patients

	Median (25th-75th perc)	Missing (%)
Total	1470	38 (2,6%)
Age	59 (18 - 94)	
Date of Diagnosis	01/01/1994- 30/12/2018	
Stage	1416	54 (3,7%)
I	218 (15,4%)	
II	119 (8,4%)	
IIIa	39 (2,8%)	
IIIb	58 (4,1%)	
IIIc	774 (54,7%)	
IV	208 (14,7%)	
Histology	1419	51 (3,4%)
Serous	894 (63%)	
Mucinous	77 (5,4%)	
Clear cell	114 (8%)	
Endometrioid	163 (11,5%)	
Poorly differentiated	55 (3,6%)	
Other	116 (8,2%)	
Grade	1224	246 (16,7%)
Low (G1)	99 (8%)	
High		
BRCA 1/2 mutations	92 (6,3%)	
Present	27 (29,3%)	
Absent	65 (70,7%)	
Not tested	1378 (93,7%)	
Surgery	1463	7 (0,4%)
PDS	1254 (85,7%)	
IDS	124 (8,5%)	
None	84 (5,7%)	
ECOG	1340	130 (8,8%)
0	891 (66,5%)	
I	253 (17,2%)	
II	123 (9,2%)	
III	61 (4,6%)	
IV	11 (0,8%)	
	989	481 (32,7%)
Median PFS (months)	37,9	
Median PFS - IIIC	27,5	
Median PFS - IV	24,63	
Median PFS - IIIC/IV	26,89	
	1447	23 (1,6%)
Median OS (months)	52,04	
Median OS - IIIC	45,16	
Median OS - IV	31,98	
Median OS - IIIC/IV	42,36	

EXPRESSION AND LOCALIZATION OF EGFP-TAGGED DJ-1 IN VARIOUS CANCER CELL

Kantzioura A.¹, Koukiali A.², Choli-Papadopoulou T.², Nikolakaki E.²

¹Theagenio Cancer Hospital Thessaloniki Greece, Hellenic Society of Medical Oncology

²Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Aristotle University, Thessaloniki

Introduction: DJ-1 is involved in various cellular processes, including transcriptional regulation, oxidative stress response, fertilization, mitochondrial regulation, and cellular metabolism. An increasing number of studies have found that the amount of DJ-1 is overexpressed in most known human cancers, which is consistent with its role as an oncogene. Interestingly, DJ-1 could be secreted by cancer cells and thus could serve as a biomarker for cancer monitoring. In this particular experiment, we try to investigate the mechanism of DJ-1 secretion in cancer cells and its invasive potential to different tumor cell lines.

Aim: The aim of the present study was the cloning of the DJ-1 cDNA in the plasmid vector pEGFP-N1, in order to study the expression of the GFP-tagged protein in HeLa, U87 and MCF-7 cancer cell lines.

Methods: As a first step to monitor the expression and localization of DJ-1 both in the various subcellular compartments but also extracellularly, we used Green Fluorescent Protein as a DJ-1 tag and performed immunofluorescence experiments. To isolate DJ-1 cDNA, RT-PCR was performed on RNA isolated from K562 cells that express high levels of DJ-1. The first step consisted of reverse transcription using the M-MLV reverse transcription kit of Invitrogen, following manufacturer's instructions. Following cDNA synthesis, DJ-1 cDNA was amplified by PCR with the upstream primer 5' ATGGCTTCCAAAAGAGCTCTGGTCATCCT 3' and downstream primer 5' CTAGTCTTTAAGAACAAGTGGAGCCTTCACTTGAG 3'. The amplified cDNA was purified by agarose gel electrophoresis using the Nucleospin® Gel Extraction and PCR Clean-up kit of Macherey-Nagel according to the manufacturer's instructions. DJ-1 cDNA was again amplified by PCR from the initial cDNA with the upstream primer 5' CGGAATTCTGATGGCTTCCAAAAGAGCTCTG 3' and downstream primer 5' GTGGATCCCGGTCTTTAAGAACAAGTGGAGCC 3' that contain EcoRI and BamHI restriction sites, respectively and ligated into the EcoRI/ BamHI site of pGEM®-T Easy. DJ-1 cDNA was isolated from recombinant pGEM®-T Easy following digestion with EcoRI and BamHI, purified by agarose gel electrophoresis and ligated into the EcoRI/ BamHI site of pEGFP-N1 for fusing Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) to the C-terminus of DJ-1 protein.

An immunofluorescent approach was then employed to determine DJ-1 which was tagged at its C terminus with EGFP. To this end HeLa, MCF-7 and U87 cells cultured in DMEM medium supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS) and antibiotics were transfected with the chimeric cDNA using the Xfect™ transfection kit of Clontech, according to the manufacturer's instructions. Cells were grown on glass cover slips for 24-72 h. After the incubation period the cell coverslips were fixed with 4% paraformaldehyde in phosphate-buffered saline (PBS) for 20 min at room temperature, followed by 3 washes with 100 mM Tris-HCl pH 7.5 in PBS to remove excess formaldehyde and stop the fixing. DNA was stained with propidium iodide (PI) following incubation with RNase to remove residual RNA. After 3x washing with PBS, the coverslips were mounted in 90% glycerol and visualized in a Nikon confocal microscope using the EZ-C1 3.20 software.

Results: DJ-1-EGFP was found to localize both intracellularly and extracellularly in the three cell lines tested (Figures 1, 2 and 3). The extracellular localization was more prominent in HeLa cells (Figure 1). As shown in Figures 1, 2, 3 the DJ-1-GFP protein localized mainly at the periphery of cells. A small percentage was found in the cytoplasm, while the largest fraction in the extracellular space between the adjacent cells.

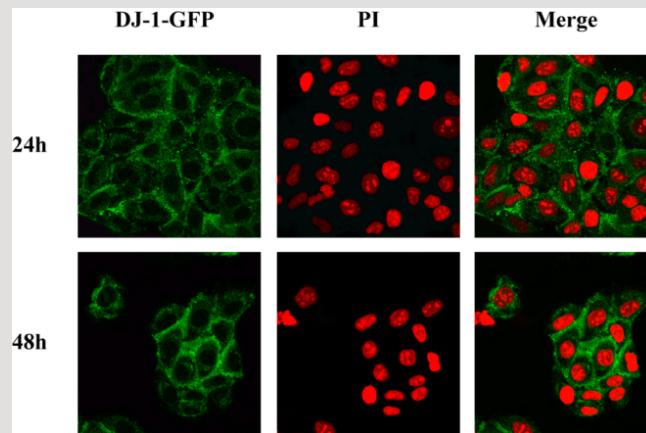


Figure 1. Localization of transfected DJ-1-GFP in HeLa cells. Nuclei were stained with PI.

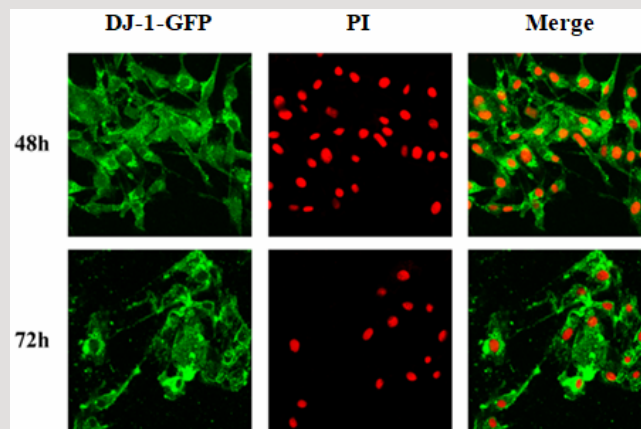


Figure 2. Localization of transfected DJ-1-GFP in U87 cells. Nuclei were stained with PI.

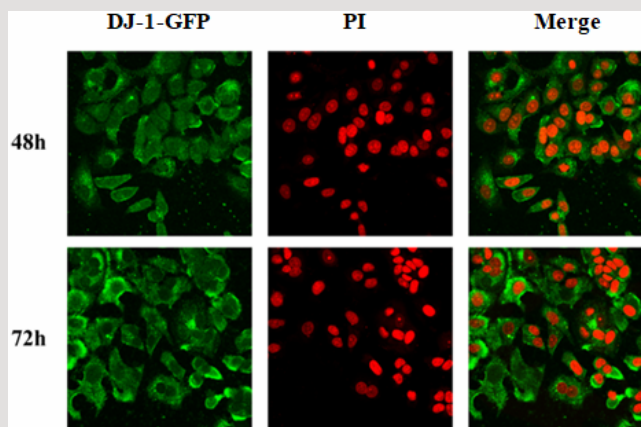


Figure 3. Localization of transfected DJ-1-GFP in MCF-7 cells. Nuclei were stained with PI.

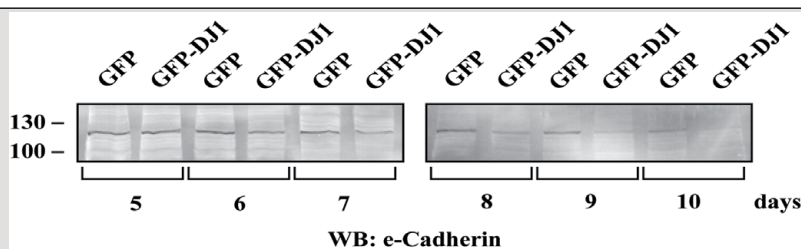


Figure 4. Western blotting analysis, using an anti-E-Cadherin monoclonal antibody, of extracts from MCF-7 cells that were incubated for the indicated time periods with the culture supernatants of GFP- or GFP-DJ1-overexpressed HeLa cells.

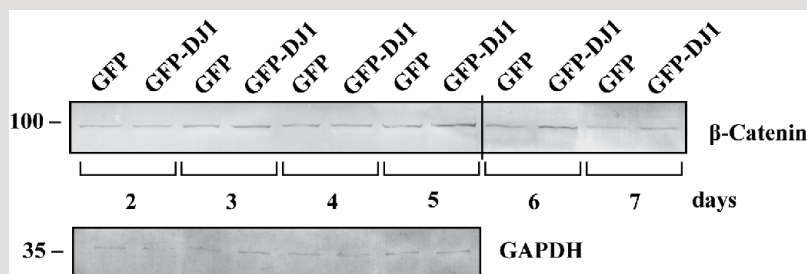


Figure 5. Western blotting analysis, using an anti-B-Catenin monoclonal antibody, of extracts from MCF-7 cells that were incubated for the indicated time periods with the culture supernatants of GFP- or GFP-DJ1-overexpressed HeLa cells.

Conclusions: We noticed different location and also partial extracellular secretion that depends on the cell type. These data suggest that DJ-1 overexpression and secretion are frequent events in cancer cells and emphasize its potential prognostic value as a survival marker in patients with different tumor types. Thus, DJ-1 might be a promising serum marker for cancer diagnosis, monitoring, and prognosis.

RECURRENCE IN PATIENTS WITH STAGE II COLON AND RECTAL CANCER RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH CAPECITABINE. DATA FROM LONG-TERM FOLLOW-UP OF 170 PATIENTS

Tzoudas F.¹, Goura S.^{1,2}, Spathas N.¹, Lampropoulou D.³, Tzouda V.¹, Elissaiou P.¹, Mauri D.², Aravantinos G.³, Stamoulis G.¹, Theodoropoulos H.¹, Samandas E.¹, Sgouros I.¹

¹ C Pathology-Oncology Clinic, GONK "Agioi Anargyroi", Athens

² Oncology Clinic, University General Hospital of Ioannina, Ioannina

³ B Pathology-Oncology Clinic, GONK "Agioi Anargyroi", Athens

Introduction:	25% colorectal cancer cases are diagnosed with stage II disease. The treatment of choice in these patients is resection of the tumor and depending on predetermined risk factors for recurrence either administration of adjuvant chemotherapy or simply surveillance. One of the chemotherapy options is Capecitabine especially for patients with a minor risk factor or for patients over 70 years old with risk factors.
Methods:	The study was based on patients from the 3rdOncology Clinics, diagnosed with stage II colon and rectal cancer during past 19 years and received adjunctive Capecitabine for 6 months with an initial dose of 1250mg/m ² x2 for 14 days every 21 days . Patients were divided into 3 groups. In the high-risk group for recurrence (group A) if they had at least 1 major risk factor for recurrence (T4 volume or number of lymph nodes examined <12) or at least two minor risk factors (perineurial, vascular or lymphovascular infiltration, obstruction or grade III), in the group intermediate risk (group B) if they had 1 minor risk factor and in the low risk group (group C) without any risk factor. The rate of recurrence and its time interval from the start of chemotherapy were recorded. Where statistical analysis was needed, it was done with the x2 test.
Aim:	The recording of the rate of recurrence, and the time it is observed in these patients. Also the attempt to assess the value of Capecitabine in stage II colon and rectal cancer.
Results:	170 patients with a median age of 69 years (61.7% male/38.3% female) participated in the study. In groups A, B and C, 53, 18 and 66 patients were placed respectively, while in 31 patients the data were incomplete for grouping. After a median follow-up time of 47 months, 15 (9%) patients relapsed. Five (33%) of them within 6 months of the end of chemotherapy, and 3(20%) patients after 5 years (from the 5th to the 7th year after starting Capecitabine). 7.5% of group A, 5.5% of group B, and 13.6% of group C patients relapsed. There were no statistically significant differences in these percentages.
Conclusions:	The low relapse rates in high and intermediate risk groups for relapse probably mean that Capecitabine is active in these patients. There may be a need to continue surveillance of these patients for two additional years beyond the 5 years recommended by the International Oncology Societies.

A RETROSPECTIVE STUDY OF TOXICITY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER TREATED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGE-GUIDED HDR INTRAVAGINAL BRACHYTHERAPY

Mosa E¹, Pappas N.¹, Karelaki C.¹, Koukourakis G.¹, Karagianni P.¹, Betsou S.², Gialousis G.², Koukorava C.², Miliadou A.¹

¹Radiation Oncology Department, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

²Department of Medical Physics, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

Introduction:	High dose rate (HDR) brachytherapy is an essential and indisputable treatment in cervical cancer.
Aim:	The demonstration of the experience of the Radiotherapy Oncology Department of General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS», regarding the patients' toxicity who underwent HDR intravaginal brachytherapy.
Methods:	From January 2010 to December 2021, 135 women with cervical cancer that had undergone HDR intravaginal brachytherapy, were studied retrospectively. Fifty-two patients with stage IB-IIA, according to FIGO Staging, underwent postoperative radiotherapy, while eighty-three stage IIB-IVA patients with locally advanced disease, received a combination of chemotherapy and radiotherapy. All patients had received external radiotherapy treatment before undergoing brachytherapy. The patients were on a gynecological bed and after the insertion of an urinary catheter and the brachytherapy treatment equipment (cylinder or a combination of tandem and ovoids), underwent a computed tomography for treatment planning. In brachytherapy treatment planning, the physician delineated the target volume and the organs at risk (bladder, rectum and sigmoid) in order to be protected. The dose schemes were : 7Gyx4 and 7Gyx3, delivered once weekly. We studied acute and late side effects, from the gastrointestinal and urogenital system. The acute side effects were defined as those up to three months after brachytherapy, while the late side effects were defined as those after the trimester from the end of the therapy.
Results:	Median age was 47 years old. According to RTOG grading of acute side effects, 28% of patients developed Grade I-II postradiotherapy enteritis, 7% developed Grade II cystitis and 5% developed Grade II vaginitis. As far as late side effects were concerned, 6% reported with Grade I-II colitis and, 1% with fistula (rectum vaginal, cystic vaginal)
Conclusions:	Our study demonstrates that computed tomography Image-guided HDR brachytherapy, when delivered with the fractionation mentioned above, is safe and effective for cervical cancer treatment, with good local control and minimal toxicity of normal tissues.

TREATMENT OF VAGINAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (VAIN)

Karagianni P¹, Pappas N.¹, Strataki K², Tzamourani Ch², Koukourakis G¹, Betsou S.³, Papatheodorou D.², Miliadou A.¹

¹ Department of Radiation Oncology, «Saint Savvas» Hospital

² Department of Gynaecological Oncology, «Saint Savvas» Hospital

³ Department of Medical Physics, «Saint Savvas» Hospital

Aim:	In our department from October 2020 to December 2021 we treated 6 patients suffering from vaginal intraepithelial neoplasia. These are patients who have had a prior hysterectomy. Their average age was 63 years old.
Methods:	The patients underwent IC Brachytherapy (HDR) with a vaginal cylinder and a 3D technique in 6 fractions, 1 per week. Each fraction administered 6.0 Gy adding to a total dose of 36.
Results:	After completion of the treatment two of our patients (30%) developed intense irritation of the vagina and a skin reaction in the area of the vulva for which appropriate supportive treatment was given. One patient (17%) developed fungal vaginitis infection. Two patients developed dysuria. One patient developed cystitis. Approximately a year after the end of brachytherapy two patients developed skin necrosis in the area surrounding the vulva for which appropriate treatment was given.
Conclusions:	All patients have completed their treatment and are under follow up. Currently all of them are disease free.

ASSESSMENT OF OVARIAN FUNCTION AND RECOVERY AFTER CHEMOTHERAPY IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER

Vrana E¹, Douganiotis G², Kontovinis L¹, Markopoulou E¹, Papazisis K¹

¹Medical Oncology Department, Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

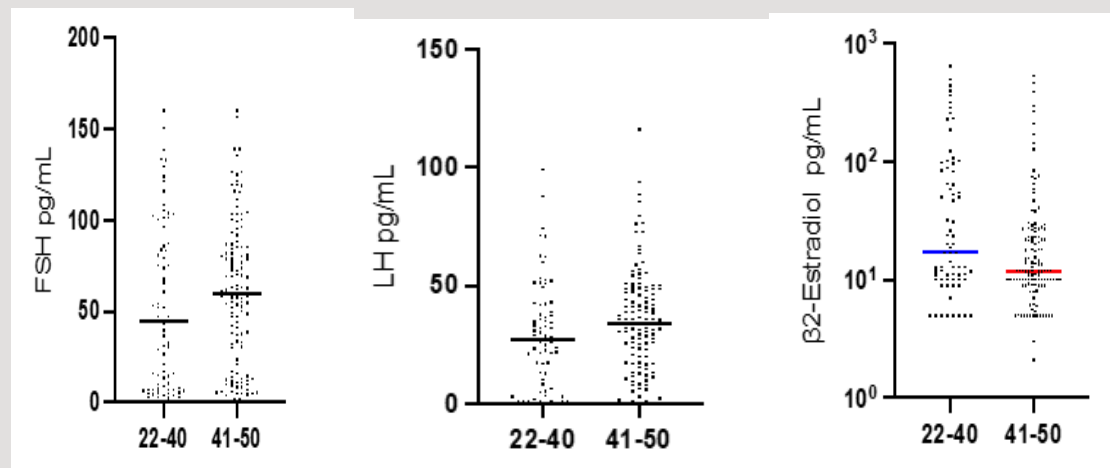
²3rd Department of Medical Oncology, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece

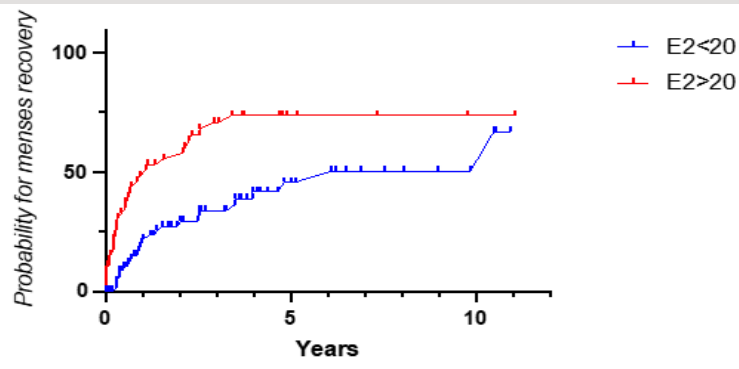
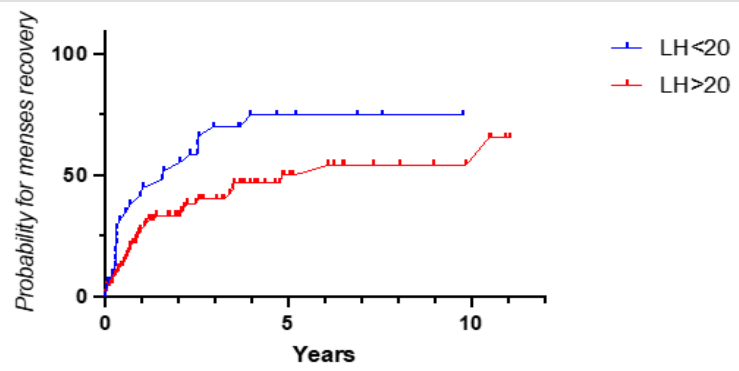
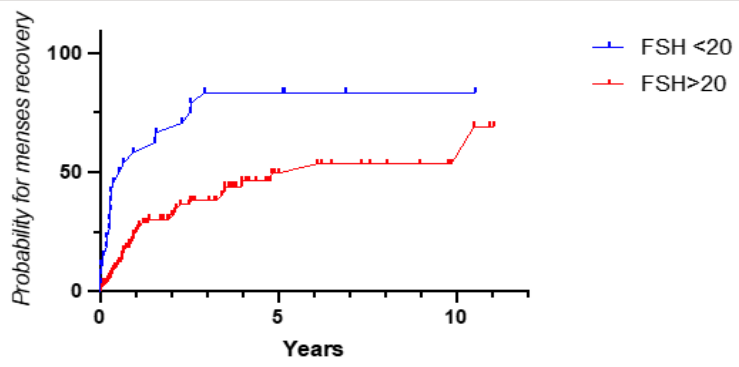
Introduction: One of the unpleasant side effects of chemotherapy is the suppression of ovarian function in premenopausal women. This phenomenon is usually assessed subjectively via the interruption and recovery of menses. An objective method of assessment of ovarian function is hormonal testing.

Methods: Data from the medical records of Oncomedicare were retrospectively collected. The analysis included patients who were diagnosed with early breast cancer, were premenopausal at diagnosis, and received chemotherapy. The patients were stratified in two age groups: 22-40 years of age and 41-50 years of age. The levels of Follicular Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH) and Estradiol (E2) were recorded in patient follow-up appointments after the end of chemotherapy, and their correlation with the recovery of menses was assessed.

Results: A total of 408 premenopausal women who received chemotherapy were included. 182 were between 22-40 years of age, and 226 were between 41-50 years of age. 295 patients were Hormonal Receptor (HR)-positive and 113 were HR-negative. Assessment of ovarian function recovery was performed in 308 patients (patients were excluded if they a) were still receiving an LHRH analogue, b) had performed an ovariectomy, or c) had very early disease recurrence). The FSH and LH values were on average lower and the E2 values were on average higher in the age group 22-40 years versus the age group of 41-50 years. The probability of menses recovery was statistically significantly higher in values for FSH<20 compared to FSH>20 ($p<0.0001$), LH<20 compared to LH>20 ($p=0.0204$), and E2>20 compared to <20 ($p<0.0001$).

Conclusions: The levels of FSH, LH and E2 are directly related to the recovery of menses in women after chemotherapy, and their measurement constitutes the most reliable method of assessment of ovarian function.





ASSESSMENT OF THE CONCORDANCE IN HER2 EXPRESSION BETWEEN THE PRE-TREATMENT BIOPSY AND THE SURGICAL SPECIMEN IN WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER

Douganiotis G^{1,2}, Kontovinis L², Zarampoukas Th³, Natsiopoulos I⁴, Papazisis K^{2,4}

¹3rd Department of Medical Oncology, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece

²Medical Oncology Department, Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

³Istodiareunitiki SA

⁴Breast Cancer Center, Interbalkan European Medical Center, Thessaloniki, Greece

Introduction: The diagnosis of early breast cancer is established via biopsy, and the immunohistochemical assessment of the biopsy specimen is crucial for determining the treatment plan. Immunohistochemistry (IHC) is not always repeated on the surgical specimen. However, it is possible for immunohistochemistry results to be different between the biopsy and the surgical specimen, a fact with treatment repercussions, especially regarding the expression of HER2.

Methods: Data from the medical records of Oncomedicare were retrospectively collected from 2011 to 2021. The analysis included all patients with early breast cancer who were operated, for whom data were available regarding the expression of HER2 on both the pre-treatment biopsy and the surgical specimen. Additional stratification was performed according to the administration of neoadjuvant therapy. Exact HER2 expression was recorded in both specimens (IHC 0, +1, +2 ISH-negative, +2 ISH-positive, +3), and the concordance percentage between the two was calculated.

Results: A total of 177 patients who received neoadjuvant treatment and 339 patients who received surgery without any prior treatment were included in the analysis. In the group who received neoadjuvant treatment, the concordance percentage was 72.5% for HER2 (0), 73.6% for HER2 (+1), 34.6% for HER2 (+2, ISH-neg), 50% for HER2 (+2, ISH-pos) and 81.5% for HER2 (+3). 7 out of 138 patients who had been designated as HER2-negative based on the biopsy were found to be HER2-positive on the surgical specimen (5.1%). 10 out of 40 patients who had been designated as HER2 (0) on the biopsy were found to be HER2-low on the surgical specimen (25.0%). In the group who received surgery without any prior treatment, the concordance percentage was 71.1% for HER2 (0), 66.9% for HER2 (+1), 50% for HER2 (+2, ISH-neg), 100% for HER2 (+2, ISH-pos) and 60% for HER2 (+3). 7 out of 301 patients who had been designated as HER2-negative based on the biopsy were found to be HER2-positive on the surgical specimen (2.3%). 40 out of 142 patients who had been designated as HER2 (0) based on the biopsy were found to be HER2-low on the surgical specimen (28.2%).

Conclusions: HER2 expression may differ between the biopsy and the surgical specimen and should be assessed in both specimens. after neoadjuvant treatment

		HER2-ResD				
		HER2-0	HER2-1	HER2-2neg	HER2-2pos	HER2+3
HER2-core	HER2-0	72.5%	22.5%	2.5%	0.0%	2.5%
	HER2-1	11.1%	73.6%	9.7%	0.0%	5.6%
	HER2-2neg	15.4%	42.3%	34.6%	3.8%	3.8%
	HER2-2pos	0.0%	33.3%	8.3%	50.0%	8.3%
	HER2+3	7.4%	3.7%	3.7%	3.7%	81.5%

would the treatment plan change?

HER2-neg to HER2-pos	7 out of 138	5.1%
HER2-0 to HER2-low	10 out of 40	25.0%

without neoadjuvant treatment						
		HER2-Surgery				
		HER2-0	HER2-1	HER2-2neg	HER2-2pos	HER2+3
HER2-core	HER2-0	71.1%	26.8%	1.4%	0.7%	0.0%
	HER2-1	12.9%	66.9%	17.3%	1.4%	1.4%
	HER2-2neg	10.0%	35.0%	50.0%	5.0%	0.0%
	HER2-2pos	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%
	HER2+2-ND	10.0%	20.0%	65.0%	5.0%	0.0%
	HER2+3	0.0%	13.3%	6.7%	20.0%	60.0%

Would the treatment plan change?			
HER2-neg to HER2-pos	7 out of 301	2.3%	
HER2-0 to HER2-low	40 out of 142	28.2%	

PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE ATELECTASIA IN PATIENTS WITH ADVANCED LUNG CANCER

Soulimioti G., Fotopoulou A., Ploxorou M., Tzorakakis S., Girlemis K., Maravelis I., Athanassiou E.

Radiotherapy Department of General Oncologic Hospital " Agioi Anargiroi"

Aim:	The primary end point of our study is to evaluate the use of palliative radiotherapy for the treatment of obstructive atelectasia in patients with lung cancer.
Methods:	From 01/2010 to 12/2020, 111 patients with complete obstruction of the main airway from lung cancer had received palliative radiotherapy. 67% had NSLCC and 33% SLCC. 76 patients were males (68%) and 35 females (32%). The median age was 69 years (range 36-85 years). 70% of the patients had N3 cancer. All the patients had dyspnea and cough. The lung-CT shows post-obstructive atelectasia. All the patients received 3-D CONFORMAL RADIOTHERAPY in diverse schemes: 20Gy/5 fractions in 19 patients (17%), 10Gy/2 fractions in 31 patients (28%) and 7Gy/1 fraction in 61 patients (55%). The treatment planning was the lung-tumor and the mediastinal lymph nodes (Gross-Tumor-Volume GTV).
Results:	The clinical symptoms of obstruction (dyspnea and cough) were improved in 78 patients (70.3%) one week after the end of radiotherapy. The lung-CT after two weeks shows imaging improvement. The acute toxicity ranges in low grades (esophagitis grade II-III only in 7% of patients).
Conclusions:	Palliative radiotherapy is an efficacy and safe treatment for the treatment of obstructive atelectasia in patients with lung cancer. The improvement of severe symptoms, improves the quality of their life.

SEXUAL FUNCTION AND QUALITY OF LIFE (QOL) IN PATIENTS WITH GYNAECOLOGICAL CANCER AFTER BRACHYTHERAPY: A PROSPECTIVE STUDY

Mosa E.¹, Miliadou A.¹, Karagianni P.¹, Pappas N.¹, Koukourakis G.¹, Vassilakou E.¹, Betsou S.², Koukorava C.², Gialousis G.², Fasoulaki A.³, Kachris S.³, Seretis A.¹, Gerogiannis S.¹, Poulinaki E.¹, Karelaki C.¹, Zampatis C.¹, Tolia M.³

¹Radiation Oncology Department, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

²Department of Medical Physics, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

³Radiation Oncology Department, University Hospital of Heraklion/Medical School, University of Crete

Introduction:	Maintaining the normal sexual activity in women who have undergone HDR brachytherapy to treat gynaecological cancer, is essential for their quality of life (QoL).
Aim:	To evaluate the sexual function and quality of life pre- and post-gynaecological cancer treatment with HDR brachytherapy.
Methods:	This is a prospective study involving 54 women diagnosed with gynaecological cancer. We used the Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) 3.0 to assess Quality of Life pre- and post-HDR brachytherapy treatment. We also used the SHO-22 Questionnaire to assess sexual function.
Results:	The median age was 65 years old. Thirty-five women suffered from endometrial cancer, while seventeen were diagnosed with cervical cancer and two with vaginal cancer. Regarding quality of life, 9% of the patients were found with post radiation colitis Grade I-II, while the women that had referred constipation pre-brachytherapy treatment, declared improvement. It was reported vaginal dryness in 11.5% of the patients. Regarding sexual function, 40.8% was active at the time of diagnosis, 11% abstained from sex because of fear, 9% reported decreased sexual desire and 7% stated dyspareunia.
Conclusions:	Quality of life and late postradiotherapy toxicity in women with gynaecological cancer, should be monitored regularly, after HDR brachytherapy treatment. In this way, the patients that need further support or care, could be detected on time. Holistic monitoring of gynecological cancer patients should include interdisciplinary collaboration, with the aim of achieving optimal quality of life.

REAL-WORLD DATA ON SYSTEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Geka D., Kokkali S., Kranidioti H., Mani I., Alexopoulou A., Deutsch M.M., Manolakopoulos S., Koskinas I.

2nd Academic Department of Internal Medicine, Hippocraton General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Introduction:	Hepatocellular carcinoma (HCC) occurs most often in patients with cirrhosis and chronic liver diseases. Its prevalence and mortality have increased over the last years. Until recently, sorafenib was practically the only available systemic therapy for unresectable HCC, while a variety of other agents have been added in the armamentarium against this disease during the last 5 years, both in the first and 2 nd -line setting.
Aim:	This study was conducted to collect real-world data on the use of systemic therapies in patients with HCC, as well as their safety and efficacy.
Methods:	We retrospectively analyzed all medical records of HCC patients, who were treated in the Oncology Unit of the 2 nd Academic Department of Internal Medicine Hippocraton General Hospital between January 2020 and January 2022. We collected epidemiological and clinical characteristics of patients, data on treatment outcomes and adverse events. For survival analysis the Kaplan Meier method was used.
Results:	In total, 17 patients (3 female and 14 male) received systemic therapy for Barcelona Clinical Liver Cancer stage C HCC during the study period. Median age was 65 years (45-89). In the majority of patients HCC was associated with cirrhosis related to viral hepatitis, followed by cirrhosis of mixed aetiology (alcoholic and viral), while a small percentage of patients had metabolic hepatic disease. Only 4 patients developed extrahepatic metastases (lymph nodes and bones). Approximately half of the patients had undergone local therapy before systemic treatment. Patients received a median number of 2 (1-5) lines of systemic therapy. Median overall survival from the initiation of systemic treatment was 13 months. Toxicity was as expected from the registration studies of the different drugs. We did not observe any toxic death.
Conclusions:	Sequential systemic treatments prolong survival of patients with advanced HCC. Despite the potential adverse events, the different drugs can be administered in this sensitive group of patients.

THE EXPERIENCE OF RADIATION ONCOLOGY DEPARTMENT OF GENERAL ANTICANCER HOSPITAL «AGIOS SAVVAS» IN THE ADMINISTRATION OF EXTERNAL RADIOTHERAPY IN OCULAR LYMPHOMA

Mosa E.¹, Karagianni P.¹, Poulinaki E.¹, Pappas N.¹, Karelaki C.¹, Koukourakis G.¹,
Vassilakou E.¹, Koligliatis A.², Andreou M.², Betsou S.², Gialousis G.², Koukorava C.²,
Zampatis C.¹, Miliadou A.¹

¹Radiation Oncology Department, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

²Department of Medical Physics, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

Introduction:	Ocular lymphomas stand for 1-2% of non-Hodgkin's lymphomas (B-NHL). Depending on the stage of the disease, treatment includes external radiotherapy as monotherapy or in combination with chemotherapy or immunotherapy.
Aim:	A retrospective study of patients with ocular lymphoma that have received external radiotherapy in our department, the recording of acute and late postradiotherapy toxicities, disease free survival and overall survival.
Methods:	From August 2015 to December 2021, 16 patients with ocular lymphoma underwent external radiotherapy. The patient was in a supine position, with a special wire in the outer corners of the orbits and an individualised thermoplastic mask. The planning target volume (PTV) was delineated and the organs at risk as the spinal cord, brainstem, ipsilateral and contralateral eye and lens. A special layer was used to protect the lens as long as they were not adjacent to the disease. The age and sex of the patients, the type and stage of the disease, the kind of treatment and the outcome were recorded.
Results:	Median age was 62 years old. Nine patients were women and 7 were men. Stage I-II was 88%, while the remaining 12% was III-IV. Fifteen patients suffered from B-NHL ocular MALT type and only 1 from diffuse large B-cell NHL. Orbital lymphoma was presented in 75% and conjunctival lymphoma in 25%. Patients with stage I-II were treated with 30Gy/2Gy, while those with locally advanced or systemic ocular disease were treated with a combination of chemo-radiotherapy, with a total radiobiologically equivalent dose of 36-40Gy. Only 2 patients developed grade II-IV acute dermatitis, while 14 developed mild dryness of the eye, conjunctivitis and grade I-II dermatitis. Fifty-six percent of the cases reported with complete response while 18.7% showed progression disease and 12.5% of the patients died.
Conclusions:	Radiotherapy for patients with ocular lymphoma is an effective treatment with good tolerance.

A RARE AND ATYPICAL BEHAVIOR OF BASALOID SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE MOUTH-FLOOR

Drositis I., Kontopodis E., Symseridis N., Bachlitzanaki M., Androulakis N.

Department of Oncology, "Venizeleio-P.G.N.H" General Hospital, Heraklion Crete, Greece

Introduction/Aim:	Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC), had been initially regarded as an aggressive and rare, high-grade variant, of conventional-squamous-cell-carcinoma (SCC). This hypothesis is still a matter of debate in literature. With this manuscript we try to help clarify the clinical behavior and prognosis of BSCC, and to report an extremely rare distant-metastasis.
Methods:	We present a case of a 64-year-old female, who appeared, with clinical features of a typical primary gynecological-cancer. Physical examination revealed invasion of the Uterine-Cervix and Vagina. Immunohistochemistry, taken from vagina, cervix, and liver, identified metastasis from a Basaloid-squamous-cell-carcinoma, deriving from a primary, early-stage cancer of the mouth-floor, which had been successfully, treated four-years ago.
Conclusions:	Despite the favorable and the long-term course of the disease, the patient relapsed, and died five-years after diagnosis, due-to distant and unusual metastases. That makes us argue in favor of the supposed higher clinical-aggressiveness, and worse-prognosis of BSCC compared to conventional-SCC.
Keywords:	Basaloid-squamous-cell-carcinoma, oral-cancer, squamous-cell-carcinoma, vaginal-metastases, cervix-metastases

REGRESSED GERM CELL TUMOUR

Kostaridis E.¹, Michas A.¹, Arvanitou E.¹, Gkikas K.¹, Tsitsibis A.¹, Tzelepis B.², Kagkaras Ch.¹, Zouraris D.¹, Gkiaouraki M.¹, Ballasis K.¹, Christofyllakis Ch.¹, Tsoukalas N.¹

¹ *Oncology Clinic, 401 GMHA*

² *Urology Clinic, 401 GMHA*

Introduction:	Germ Cell Neoplasia In Situ (GCNIS) is considered as an early stage malignant germ cell tumour (GCT) with increased chances of metastases. GCTs also include a rare histological type known as regressed GCT, an early GCT that suddenly regresses and usually presents with metastases.
Aim:	This work aims to present a patient with regressed GCT in the absence of metastases.
Methods:	Patient presentation: A 30-year-old patient presented for a focal nodular left testicular lesion with a maximum diameter of 1.55 cm in imaging tests (u/s, triplex, MRI) without symptoms. He also provided laboratory tests that were performed regularly and showed elevated FSH, LH and PRL values, while the biomarkers (AFP, B-hCG, LDH) were within normal limits.
Results:	After confirming the presence of a mass, a radical left orchiectomy was planned. The histological examination revealed GCNIS lesions that probably concern completely regressed GCT. The epididymis, seminiferous tubules and spermatic cord were free of essential changes. CT scans of the chest and upper-lower abdomen were performed in which there were no findings of diffuse disease. Based on the current literature, it was decided that the patient should not receive any adjuvant treatment but should be put on a follow-up program.
Conclusions:	Regressed GCT is a rare histological type that usually presents with metastases. Patients with this histological type should undergo a complete imaging test to exclude the presence of metastases. In the absence of metastases, a follow-up program without adjuvant treatment is recommended.

ACUTE TOXICITY AND BIOCHEMICAL RESPONSE IN 201 PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER TREATED WITH HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY (HRT) BASED ON THE CHHIP-TRIAL PROTOCOL. THE BANK OF CYPRUS ONCOLOGY CENTRE EXPERIENCE

Georgiou M., Kasapi D., Moumtzidou M.A., Vomvas D., Andreopoulos D.

Radiation-Oncology Clinic, Bank of Cyprus Oncology Centre (BOCOC)

Introduction: In recent years, HRT is one of the treatment options for patients with localized prostate cancer. It is a treatment regimen recommended by all international guidelines. Many randomized clinical trials have shown similar efficacy and toxicity compared to conventional fractionation regimens. **Aim:** Evaluation of acute toxicity and biochemical response in patients with localized prostate cancer who received HRT.

Methods: We performed a retrospective evaluation of the medical records of the 201 patients irradiated with a total dose of 60Gy in 20 fractions, over the last 5 years with IGRT, VMAT technique. Of the total number of patients enrolled in the study, the distribution in the risk groups according to the EAU was low risk of 30.5%, intermediate risk of 43.5% and high risk of 26%.

Results: Most patients tolerated the treatment well. One patient discontinued treatment for personal reasons. Regarding the acute toxicity (RTOG) from the genitourinary system, we observed that \geq Grade 2 toxicity amongst 41.5% of patients. The rate of acute toxicity (RTOG) from the gastrointestinal system was 12.5%. Essentially, we observed excellent biochemical response in most patients at 12 weeks after the completion of the treatment. More than 50% decrease in PSA from that of baseline measurement was achieved in approximately 98.8% of patients.

Conclusions: Our results confirm that HRT in patients with localized prostate cancer is a well-tolerated treatment with biochemical response rates particularly high. Due to the relatively short period of treatment, patient's compliance is much higher compared to the conventional RT regimens.

THE ADVANTAGE OF A MULTI-GENE ANALYSIS APPROACH IN NSCLC PATIENTS

Tsantikidi K.¹, Metaksa – Mariatou V.¹, Florou-Chatzigiannidou C.¹, Meidani A.¹, Maravelaki S.¹, Kapetsis G.¹, Tsaousis G.¹, Bourkoula E.¹, Fotiou D.¹, Mihala A.¹, Potska K.¹, Letsa I.², Zervas E.³, Samitas K.³, Euthimiadis K.⁴, Floros T.⁵, Mountzios I.⁶, Kosmidis P.⁷, Karanikiotis C.⁸, Tsiouda T.⁹, Botsolis K.¹⁰, Kabletsas E.¹¹, Adamidis A.¹², Papadopoulou I.¹, Nasioulas G.¹

¹GENEKOR Medical S.A, Athens

²Athens Medical Center Oncology Clinic, Athens

³“Sotiria” hospital, Athens

⁴Metropolitan Oncology Clinic, Athens

⁵Errikos Ntynan D’ Oncology Clinic, Athens

⁶Bioclinic Oncology Clinic, Thessaloniki

⁷Athens Diagnostic & Therapy Center, Ygeia, Athens

⁸424 Military Hospital, Thessaloniki

⁹Theageio Cancer Hospital, Thessaloniki

¹⁰Interbalkan Medical Center, Thessaloniki

¹¹University General Hospital, Ioannina

¹²Saint Lucas Hospital, Thessaloniki

Introduction:	The most common cancer-related cause of death is lung cancer, with a relatively poor prognosis, since 75% of patients are diagnosed at an advanced stage. In the last decade, new data concerning the management of NSCLC have come to light, with significant progress made in its screening, diagnosis and treatment. The revolutionary progress in treatment is mainly due to the development of molecularly targeted therapeutic approaches. The development of next generation sequencing (NGS) technology plays an important role in individualized medicine. Since the first clinical trials targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) in 2001, a number of targeted anti-cancer drugs, such as EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, NTRK, MET and KRAS inhibitors, are now available for NSCLC patients carrying pathogenic mutations in those genes. In fact, in 2021, new inhibitors targeting the mutant KRAS-G12C protein (present in 13% of NSCLC patients) were approved, indicating that targeted therapy could be extended beyond current oncogenic targets.
Methods:	1059 tissue biopsies analysis from patients with NSCLC was processed. The analysis was based on a targeted panel of 24 genes and 6 rearrangements and the sequencing was performed on the NGS platform Ion Gene Studio S5 Prime System (Thermo Fisher Scientific).
Results:	Mutations were detected in 77% of the samples, of which 30.4% concerned patients who could benefit from the administration of approved targeted therapy. The KRAS p.G12C mutation and EGFR mutations were detected in 12.7% and 12.2% of the samples, respectively, followed by mutations in other molecularly targeted genes, such as BRAF p.V600E (1.8%), MET ex.14 skipping (1%), and ALK / ROS / RET rearrangements (2.2%). PD-L1 expression analysis was also performed in 532 patients, of which 37% had a positive result. Worth mentioning is the fact that 25% of the PD-L1+ samples were negative for mutations in approved targeted therapeutic biomarkers. Therefore, the total percentage of patients who could benefit from approved targeted therapy or immunotherapy reaches an outstanding 55%.
Conclusions:	Considering the fact that the analysis of a single gene, in particular EGFR analysis, results in a small number of patients who would benefit from targeted therapy (12%), the represented data support a multi-gene analysis approach. This percentage will be increased even more, with the addition of PD-L1 analysis of the NSCLC patients.

RETROSPECTIVE STUDY OF THE GENETIC PROFILE OF SARCOMAS IN GREECE: A COOPERATIVE PROGRAM BETWEEN THE HELLENIC GROUP OF SARCOMAS AND RARE TUMORS (EOSSO) AND NATIONAL NETWORK OF MEDICAL PRECISION IN ONCOLOGY (EDIAO)

Kyriazoglou A.¹, Kokkali S.², Koulouridi A.³, Mala A.³, Tsoukalas N.⁴, Tripodaki E.⁵, Assi A.¹, Karabeazis A.⁴, Kotsantis I.¹, Koutsoukos K.⁶, Zakopoulou R.¹, Zarkavellis G.⁷, Hatzara E.⁸, Koinis F.⁸, Kotsakis A.⁸, Georgoulas V.⁹, Laidou S.¹⁰, Chatzidimitriou A.¹⁰, Boukovinas I.¹¹

¹ 2nd Propaedeutic Dept. Attikon University hospital

² 2nd Dept of Internal Medicine, Ippokrateion General Hospital

³ Oncology Dept University hospital of Herakleion

⁴ Oncology Dept NIMTS hospital of army veterans

⁵ 1st Dept of Medical oncology, Aghios Savvas anticancer hospital

⁶ Dept of Clinical therapeutics Alexandra General hospital

⁷ Oncology Dept Ioannina University hospital

⁸ Oncology Dept University hospital of Larissa

⁹ 1st Oncology Dept Metropolitan hospital

¹⁰ EDIAO

¹¹ Bioclinics Thessaloniki

Introduction: Sarcomas are rare tumors of mesenchymal origin with high heterogeneity. The basic treatment for local disease is surgical resection. In metastatic disease the available systemic treatments are limited. Detection of targeted genetic abnormalities in sarcomas is still of dubious clinical significance.

Methods: The clinical and laboratory data of patients with sarcoma, who had been included in an NGS test in the context of the operation of EDIAO, were collected retrospectively by EOSSO, at the relevant request of the treating physician. Fixed material (from primary tumor or metastasis) was used for DNA sequencing analysis in a panel of 58 genes. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Aim: The study in the Greek population of the results of next generation sequencing in patients with sarcomas through the National Network of Precision Medicine in Oncology (EDIAO) in collaboration with the Greek group of sarcomas and rare tumors (EOSSO).

Results: A total of 49 sarcoma cases were analyzed. The most common types were leiomyosarcoma (9.18%), liposarcoma (9.18%), malignant fibrous tumor (3.6%) and malignant peripheral nerve sheath tumor (3.6%). 55 genetic abnormalities and 9 target mutations were identified. Five (5) patients received treatment based on the detection of targeted abnormalities. Three patients received treatment with olaparib without clinical benefit. One patient was treated with the dabrafenib / trametinib combination and has been receiving this treatment for over 12 months. One patient receives crizotinib for 5 months and continues on treatment.

Conclusions: Our study confirms the existence of clinically targeted abnormalities in patients with sarcoma. However, their frequency is low and the clinical benefit depends on the type of mutation.

Sarcoma type	site of primary	sex	age	stage	site of NGS	mutation	line of targeted treatment	drug	duration
ES	Big toe foot	Male	39	metastatic	metastasis	RAD50, BRCA2	4th	Olaparib	2,5 months
uLPS	ampulla of Vater	Female	77	metastatic	metastasis	CHEK2	2nd	Olaparib	1 month
MPNST	unknown primary tumor	Male	48	metastatic	metastasis	BRAF	1st	Dabrafenib/ Trametinib	12 months
IFT	abdomen	Female	68	local	Primary tumor	ALK	1st	crizotinib	6 months ongoing
ERMS	jaw	Male	22	lung	metastasis	BRCA1	7th	olaparib	1 month

TREATMENT OF LOCALLY FAR ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE SKIN (LA-SQCSC) WITH ANTI-PD-1 IMMUNOTHERAPY (CEMIPLIMAB)

Mamalis P., Giaktzidis A., Koukourakis I., Xanthopoulou E., Koukourakis M.

Department of Radiation Oncology, University Hospital of Alexandroupolis, Medical school of Democritus University Of Thrace, Greece

Introduction:	The expression of inhibitory control molecules immune response on the surface of cancerous cells, allow cancer cells to escape by immune surveillance. PD-L1 (programmed deathlig and 1) binds to their PD-1 receptor of cytotoxic T cells leading to inhibition of their anticancer activity. Anti-PD1 Mo Abcemiplimab blocks PD-1/PD-L1 binding. The cemiplimab is approved for the treatment of advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the skin (SqCSC; squamous cell skin cancer).
Patients Methods:	We present four patients with locally far-advanced SqCSC (LA-SqCSC), through a prospective study that aims to investigate the role of cemiplimab and the timing sequence of radiotherapy/immunotherapy in treatment of this aggressive disease. The dose of cemiplimab was 350 mg, diluted in 250 ml N/S and given as a 1-hour infusion every 3 weeks.
Results:	Case 1: 88-year-old man in the left cheek area LASqCSC who relapsed after chemo/Rt. Immediately after the 1st cycle of cemiplimab was observed substantial improvement and during the 10th cycle full remission was documented, which lasts 15months. Case 2: 82-year-old man with right LA-SqCSC upper frontal thoracic wall / shoulder. Treatment with cemiplimab led to a complete response during the 5th cycle which lasts 18 months. Case 3 : 81-year-old man with LA-SqCSC in the right parotid region showed progression disease during Chemo. From the 1st cycle of immunotherapy observed improvement and complete response achieved in the 7th cycle, which lasts 14 months. Case 4: 73-year-old man with ulcerated LA-SqCSC aural country. A complete response was achieved on the 4th cycle, which lasts 6 months. Skin toxicity observed in 1/4 of patients.
Conclusions:	LA-SqCSC is an inoperable disease, difficult to treat with Radiotherapy, due to the large field dimensions and the extensive existing ulcerations. Anti-PD-1 immunotherapy with cemiplimab proved highly effective. The role of Radiotherapy in cases with incomplete response or relapse after immunotherapy-is under investigation.

INR DISORDER IN CONCURRENT ADMINISTRATION OF ACENOCOUMAROL AND POSACONAZOLE AFTER RADICAL EXTERNAL RADIOTHERAPY

Karelaki C.¹, Seretis A.¹, Karagianni P.¹, Pappas N.¹, Vasilakou E.¹, Poulinaki E.¹, Gerogiannis S.¹, Koukourakis G.¹, Betsou S.², Miliadou A.¹

¹Radiation Oncology Clinic, General Anti-Cancer Oncology Hospital 'Saint Savvas', Athens, Greece

²Medical Physics Department, General Anti-Cancer Oncology Hospital 'Saint Savvas', Athens, Greece

Introduction:	Patients who are undergoing head and neck radiotherapy often present with severe mucositis requiring the administration of antifungals, especially azoles. Azoles are inhibitors of CYP450 thus increasing the effect of other drugs such as coumarin anticoagulants.
Aim:	Posaconazole is considered a safe drug with less adverse effects than other azoles. In this case report we would like to indicate that there is still the danger of bleeding if it is co-administered with coumarin anticoagulants.
Methods:	A 67-year-old woman with non-surgical, non-chemotherapeutic right buccal mucosa melanoma underwent radical radiotherapy while receiving acenocoumarol to regulate chronic atrial fibrillation. Posaconazole solution 15cc/day for 7 days was administered due to severe mucositis in the last radiotherapy session. She was hospitalized one week later due to hematuria, right cheek mucosal bleeding and Hb anemia: 6.9 g/dl and undefined INR without platelet disorder. During her treatment, the administration of acenocoumarol was stopped and she received a total of 4 units of RBCs, 2 units of FFPs and 10mg of vitamin K once. Antifungal treatment had already been discontinued.
Results:	She was hospitalized for 5 days and discharged in good condition without hematuria, mucosal bleeding with recovery of Hb: 9.1 g/dl and INR: 3.35. Symptoms were resolved on the second day of hospitalization after discontinuation of anticoagulant therapy and FFP.
Conclusions:	The concomitant administration of coumarin anticoagulants and azoles should be done with extreme caution. A possible suggestion is to modify the anticoagulant treatment with other medications, such as low molecular weight heparin.

PRESENTATION OF A THERAPEUTICALLY COMPLEX CASE OF XERODERMA PIGMENTOSUM THAT RESPONDED TO IMMUNOTHERAPY

Mentesidou V.¹, Dionysopoulos D.¹, Apalla Z.², Dionysiou D.², Mpoziou M.², Lallas K.¹, Timotheadou E.¹

¹Medical Oncology Clinic Aristotle University of Thessaloniki, Greece

²2nd Dermatology Clinic Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Introduction:	Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare autosomal recessive disorder of DNA repair and is caused by mutations in one of the genes involved in the recognition and repair of ultraviolet radiation (UVR) - induced DNA damage. Clinical findings involve increased sensitivity to ultraviolet radiation (UVR), development of skin cancers usually in the first decade of life and progressive neurodegeneration. The diagnosis is established based upon confirmatory genetic testing.
Aim:	Presenting a patient's case of XP diagnosed at the age of 10 years old, that after surgical excision of BCC and SCC, is treated with cemiplimab.
Methods:	A 29 year – old patient with XP and a medical history of multiple NMSCs and MM since the age of 10 that was treated elsewhere and with sensorineural hearing loss 77% in both ears, presented at the outpatient Dermatology Clinic with multiple face tumors and the diagnosis of 2 SCC, 9 BCC tumors and 2 MM in remission, was made. She was treated with local imiquimod 5%, photodynamic therapy and systemic acitretin. However the SCC of the right lower eyelid that spread to the conjunctiva, demanded eye extraction and so treatment with cemiplimab after an MDT meeting, was decided.
Results:	The patient received local and systemic treatments and showed a very good response with cemiplimab, based on the recent disease restaging.
Conclusions:	Even though treatment of skin cancers is wide local excision, in our patient's case it was impossible. Immunotherapy in combination with other treatments offers new possibilities for these patients.

THE CONTRIBUTION OF MEDICAL COUNCILS AT THE CONTEMPORARY CLINICAL PRACTICE

Pispirigou M.K.¹, Mavroforou A.², Giannoukas A.³

¹Medical Oncologist, Division of Oncology, University Hospital of Patras, Greece

²Professor of Deontology and Ethics, Department of Nursing, University of Thessaly, Larisa, Greece

³Professor or Vascular Surgery, Department of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

Introduction: There have always been medical councils that took place at the clinics. The first scientist in Ancient Greece to lay the foundations of the collective medical profession in his work entitled "orders" was Hippocrates. By definition a medical council is a group of physicians who are to decide as a collective on the best treatment for the patient according to guidelines and values of deontology and bioethics.

Aim: This closed qualitative study sets out to investigate how Medical Councils contribute to the contemporary clinical practice. During the pandemic there have been many complex medical cases that need a special and immediate treatment through a fruitful coordination and critical co-decision of multiple physicians' specialties and fields.

Methods: A closed questionnaire with twelve calibrated questions was available for this qualitative study. The selected population has been the physicians of Patras University Hospital in Rio Patras Greece across all specialties and fields.

Results: Physicians of thirteen medical specialties of both genders took part in this research, highlighting the importance and contribution of medical councils in clinical practice. A vast majority of them (74%) replied that they have taken part in a medical council but only (45%) of them knew the definition of a medical council. Most of them (91%) replied that the decisions made by a medical council were accepted by the patient in need and (93%) replied that these decisions helped patient's condition in the best possible way.

Keywords: Medical Councils, contemporary clinical practice, medical cases, critical co-decisions, treatment, patient, Hippocrates

SINGLE FRACTION PALLIATIVE RADIOTHERAPY OF 8 GY FOR PAIN CONTROL OF BONE METASTASES

Soulimioti G., Fotopoulou A., Ploxorou M., Tzorakakis S., Girlemis K., Maravelis I., Athanassiou E.

Radiotherapy Department of General Oncologic Hospital " Agioi Anargiroi"

Introduction:	Bone is the most common site of distant metastasis in patients with breast, lung and prostate cancer. The pain diminishing the quality of life of cancer patients. Radiotherapy can improve the pain control and diminishing the analgesic drugs.
Aim:	The primary end point of our study was the pain response after 8Gy single fraction radiotherapy.
Methods:	Between 2010 and 2020, 1209 patients were treated in our department for painful bone metastases of solid tumors. 672 were males and 534 were females. The median age was 56 years (range:30-89). 31% of patients had breast cancer, 19 % had NSCLC or SCLC lung cancer, 37% had prostate tumors and 12% had renal bladder, rectal, kidney, uterus tumors. All the patients received analgesic drugs. The commonest sites of metastases was the lumbar spine (35%), pelvis (26%), thoracic spine (18%), the femurs (7%), and others bone sites. In our study there is no compression of spine cord. Patients had not received radiotherapy before. All the patients treated with 3D-conformal Radiotherapy for a total dose of 800cGy in a single fraction. The pain score was calculated by the Brief Pain Inventory Test (BPI).
Results:	After one month of radiotherapy treatment 22% of the patients had complete response (complete disappearance of pain and withdrawal of analgesic drugs), 61 % had partial response (significant decrease of analgesic drugs), 19% had no response and 4% had progressive disease (increase of analgesic drugs). After three months of radiotherapy 13% of patients received a second fraction of 800cGy in the same area (re-irradiation). The acute and late toxicity was range in grade I-II (dermatitis, diarrhea, proctitis).
Conclusions:	8Gy single fraction radiotherapy for painful bone metastases is an efficacious and safe treatment for these patients and improve the quality of their life.

A RARE CASE OF RATIO THERAPY IN AN ADULT PATIENT WITH SA EWING IN CHEST WALL

Mosa E.¹, Gialousis G.², Poulinaki E.¹, Karelaki C.¹, Miliadou A.¹, Komi P.¹, Grivas A.³, Zampatis C.¹, Andreou M.²

¹Radiation Oncology Department, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

²Department of Medical Physics, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

³Second Medical Oncology Clinic, General Anticancer Oncology Hospital of Athens «AGIOS SAVVAS»

Introduction: A 43-year-old patient with Sa Ewing of the right lower lobe of the lung, that extended to the right anterior-lateral thoracic wall and posterior pleura, underwent postoperative adjuvant concurrent chemotherapy-radiotherapy.

Aim: The safe delivery of radiotherapy treatment to an adult patient with Sa Ewing chest wall.

Methods: The patient underwent a wedge lung resection, resection of mediastinum nodules and removal of a chest wall tumor. The histological report revealed «Sa Ewing that extended to the surgical margins of resection of the parietal pleura». Firstly, adjuvant chemotherapy was given and afterwards the patient was scheduled to receive concomitant chemo-radiotherapy. A computed tomography was received with a lung immobilization device. Monaco TPS 5.51 Treatment Planning System was used. Fusion was performed with preoperative magnetic resonance imaging of thorax-upper abdomen, which indicated the disease before surgery and with PET-CT, which confirmed the positive surgical margins. The gross tumor volume(GTV) was delineated according to PET findings, while the area that was defined as subclinical tumor (CTV), was delineated according to preoperative MRI. The planning tumor volume was adjusted by extending the CTV by 1cm, adapting to the surrounding normal tissues. The organs at risk were the heart, the spinal cord, the esophagus, the liver, the kidneys, the unilateral breast and the lungs. QUANTEC 2010 were used to protect OARs. Due to the extensive involvement of the pleural wall, the patient initially received prophylactic radiotherapy throughout the right lung, with a hemithorax technique, with three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and a dose of 15Gy/1.5Gy. Then, the patient received volumetric arc therapy (VMAT), with three arcs and a total tumor dose of 45 Gy/ 1.8Gy at the positive surgical margins area. VMAT treatment was dose checked with SunCheck software, taking images with EPID detector and log files from the linear accelerator, with criteria of 95%/3%/2mm/10%, before and during treatment.

Results: The patient during concomitant chemo-radiotherapy treatment showed only grade II haematological toxicity, with no other side effect.

Conclusions: The radiotherapy treatment of a patient suffered from Sa Ewing of the chest wall IS VERY RARE but it can be safely delivered with a combination of modern radiotherapy techniques.

THREE CASES OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 (MEN1) IN AN ONCOLOGY DEPARTMENT

Arvanitou E.¹, Gkikas K.¹, Malliopoulos D.², Chatzelis E.³, Koutsikos I.⁴, Chatziioannou S.⁵, Tsitsimpis A.¹, Michas A.¹, Pappas D.⁶, Gkiaouraki M.¹, Ballasis K.¹, Christofyllakis Ch.¹, Tsoukalas N.¹

¹Oncology Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

²Endocrinology Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

³Endocrinology Department, 251 Air Force General Hospital of Athens, Greece

⁴Nuclear Medicine Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

⁵Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Greece

⁶Pathology Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

Introduction: Multiple Endocrine Neoplasia type 1 is an autosomal dominant disorder characterized by parathyroid, pancreatic islet and pituitary tumors. Early diagnosis of MEN1 is of utmost importance.

Aim: To present 3 cases of MEN 1 in adult patients from our oncology department.

Cases report: A 42-year-old male with family history of primary hyperparathyroidism presented with hyperparathyroidism, nephrolithiasis and a pancreatic well differentiated, grade 2 NET. Molecular testing showed heterozygous mutation in MEN1 gene (3:c.249_252del). Segmental pancreatectomy and sequential excision of three parathyroid glands followed. Years after presented with masses in anterior mesothorax and in inferior cervical region. Histologies revealed a well differentiated NET like an atypical carcinoid of thymus. A 35-year-old male with known MEN1 (heterozygous mutation in MEN1 gene, 3:c.1126dup) and family history of MEN1 presented with hypercalcemia. Radiological examination showed three pancreatic masses and a small adenoma on adrenal glands, stable in size for eight years since diagnosis. Proper medication for hypercalcemia was administered. A 37-year-old male with known MEN1 (heterozygous mutation in MEN1 gene, 3:c.1126p) and family history of MEN1 presented with masses on pancreas, liver, thyroid and parathyroid glands and a pituitary microadenoma. An EUS-guided pancreas biopsy followed. Histology revealed a high grade NEN. Total parathyroidectomy was performed, and patient received treatment for hypercalcemia.

Conclusions: Clinical suspicion of MEN1 often results from family and medical history. To confirm diagnosis molecular testing is needed. A multidisciplinary approach in specialized centers and genetic counseling are necessary.

FIRST ADMINISTRATION OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (ENHERTU®) IN GREEK PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER: EFFICACY AND SAFETY

Baxevanos P., Floros T.

Athens Naval Hospital

Introduction:	Enhertu® is an antibody drug conjugate consisting of trastuzumab (monoclonal antibody against HER2 receptor) linked with 8 molecules of deruxtecan (topoisomerase I inhibitor). It has EMA approval for the treatment of patients with inoperable or metastatic HER2 positive breast cancer, who have received one or more prior anti-HER2-based regimens. Highly promising results have been shown in the phase 2 trials, DESTINY-Gastric01 and DESTINY-CRC01, regarding the efficacy of Enhertu® in patients with HER2 positive gastric and colorectal cancer respectively.
Aim:	The presentation of 2 cases of Enhertu® administration in patients with HER2 positive gastric and colorectal cancer, being treated at Athens Naval Hospital. To the best of our knowledge, there is no prior experience with Enhertu® administration in Greece, as there is no current EMA approval for these types of cancer.
Case Presentation:	The first patient, 67 years old male, received Enhertu® at the dose of 6.4 mg/Kg as 5th line of therapy, around 2 years after being diagnosed with metastatic HER2 positive gastric adenocarcinoma. After 4 cycles of treatment, significant clinical improvement was noticed as well as major partial response in liver and peritoneal disease. During the first cycle, he presented severe hematological toxicity (febrile neutropenia, thrombocytopenia grade 3) and hemorrhagic ascites, leading to hospitalization for antibiotic treatment and blood transfusions. Thereafter, reduced doses by 20% were administered and no serious toxicity issues occurred. The second patient, 35 years old male, 22 months after the diagnosis of metastatic HER2 positive adenocarcinoma of the sigmoid colon (All RAS wt, BRAF wt, MSS) and failure of the standard chemotherapy regimens with Fluorouracil-Oxaliplatin-Irinotecan-cetuximab-bevacizumab, was given Enhertu® at the dose of 6.4mg/Kg as 3rd line of therapy. His performance status was rapidly improved and the first restaging revealed significant radiological response. There was no toxicity, other than grade 2 emesis.
Conclusions:	Enhertu® in patients with gastrointestinal cancer and HER2 amplification/overexpression, that have disease progression after conventional treatments, is effective, safe and could be considered as the best therapeutic option.

ANAL CANCER CHEMORADIO THERAPY TREATMENT: CORRELATION OF HEMATOLOGICAL TOXICITY WITH RADIATION DOSE TO PELVIC BONE MARROW

Stefanidou C.¹, Floros I.¹, Spyrakos M.¹, Silivridou A.¹, Janinis D.², Vini L.¹

¹Dept of Radiation Oncology

²Dept of Medical Oncology, Athens Medical Center, Athens

Introduction: For anal carcinomas the primary aim of treatment is to achieve cure with loco-regional control and preservation of anal function with the best possible quality of life. The standard of care is concurrent chemoradiotherapy; Mitomycin-Cand5-FU chemotherapy concurrently with pelvic radiotherapy has been established as the gold standard achieving high rates of local control. With modern radiation techniques (IMRT) acute and long-term genitourinary and intestinal toxicities are reduced. However, treatment-related hematological toxicity has not been properly assessed; chemotherapy suppresses hematopoiesis of active bone marrow while radiation therapy causes stromal damage and apoptosis of active stem cells of the bone marrow within the radiation field.

Aim: The aim of this prospective study is to determine whether there is a correlation between the radiation dose received by pelvic bone marrow with hematological toxicity experienced by some patients during their treatment.

Methods: 29 patients (23 women and 6 men, median age of 61 years) with squamous cell carcinoma of the anal canal were treated with concomitant chemo-radiotherapy in our department in recent years. Radiation therapy was delivered using IMRT (19 patients) and VMAT (10 patients) treatment planning techniques. The radiotherapy field included primary anal disease, pelvic and inguinal lymph nodes. The median dose was 50.4 Gy in 28 sessions (with simultaneous boost of 5.6 Gy, total dose, to the primary tumor and involved lymph nodes). Chemotherapy regimen consisted of Mitomycin 10 mg/m² on day 2 and Capecitabine 825 mg/m² b.i.d. on radiotherapy treatment days. Hematological toxicity was monitored weekly, during treatment, and up to 3 months post-treatment.

Results: Anemia Grade 2 was reported by 6 patients (20%), leukopenia grade 2/3 was reported by 13 (44.8%) and thrombocytopenia grade 2/3 was reported by 7 patients (21%). Five patients (17%) had a treatment break of 3 to 23 days due to thrombocytopenia. SPSS Statistics (IBM) program was used for statistical analysis. The mean value of bone marrow dose parameters (mean dose, D50%, D30%, D10%) was lower for VMAT treatment plans compared to IMRT plans; the difference, though, was not statistically significant perhaps due to the small sample of patients. However, statistically significant negative correlation was observed between patients' hematological parameters (WBC, PLT) and bone marrow dose parameters (mean dose, D50% and D30%). In addition, mean dose of ≥ 30 Gy to pelvic bone marrow was associated with a significant increase in the risk of grade 3+ hematological toxicity.

Conclusions: The analysis of our data suggests that radiation dose to pelvic bone marrow is individually correlated with hematological toxicity. Pelvic bone marrow should be used as an organ at risk (OAR) and considered during the optimization process of radiotherapy treatment plan in order to reduce hematological toxicity.

THE IMPORTANCE OF LYMPHATIC DRAINING THERAPY FOR CANCER PATIENTS

Hadjiyiasemi K.

University of Nicosia, Pancyprian Organization of Cancer Patients and Friends

Introduction:	Lymphedema in carcinogenesis is one of the most common features after lymphadenectomy or lymph node clearance. When a cancer patient develops lymphedema spontaneously his lymphedema is classified as secondary lymphedema. Secondary lymphedema occurs due to mechanical failure of the lymphatic system, this occurs due to reduced lymphatic transport capacity and also the absence of local lymph nodes. Therefore, although the lymphatic load remains at normal levels because it is not transported to the rest of the body, it diffuses into the intercellular space.
Aim:	The aim of this review is to present the factors where the management of lymphedema and the ways of treatment are important.
Methods:	Articles were searched through Pub med, Medline and Cinahl databases. The review was performed using keywords such as 'lymphedema', 'MLD therapy', 'cancer', 'exercise' and then using the exclusion and inclusion criteria 27 studies were collected.
Results:	In patients with lymphedema, decreased range of motion, changes in skin quality and colour, increase in size and shape of the affected limb were observed. These clinical signs reduce the quality of life and disrupt the mental health of cancer patients. Very important to mention that the characteristics of lymphedema and its rapid onset are an indication of the course of the disease. Therefore, the management of lymphedema is very important for the patient's quality of life but can potentially also be a clinical sign for the patients' response to their cancer treatment.
Conclusions:	5% of lymphedema occurs in patients with a breast cancer experience. Lymph decongestion with lymphatic drainage techniques, girdling and compressive garments as well as exercise help the tumour site by reducing pressure, the likelihood of ulceration and microbial infections.

MEN 1 SYNDROME COMPLICATED WITH CUSHING SYNDROME

Michas A.¹, Arvanitou E.¹, Gkikas K.¹, Kostaridis E.¹, Kagkaras Ch.¹, Malliopoulos D.², Bogiatzidou M.², Tsitsimpis A.¹, Gkiaouraki M.¹, Ballasis K.¹, Christofyllakis Ch.¹, Zagarellos P.², Tsoukalas N.¹

¹Oncology Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

²Endocrinology Department, 401 General Military Hospital of Athens, Greece

Introduction: Multiple Endocrine Neoplasia syndrome I (MEN) is an extremely rare syndrome, associated with truncating mutations of tumor suppressive gene MEN 1, located on chromosome 11q13. It is usually related with development of tumors in parathyroid glands, pituitary and pancreas. Cushing syndrome caused by functional malignancies in patients with MEN I, is described exceptionally rare in bibliography. This case-report aims to present a patient with MEN I syndrome under regular oncology evaluation and newly diagnosed Cushing Syndrome.

Case: 42 years old male patient with MEN I syndrome (diagnosed 2013), with medical history of partial pancreatectomy and thymectomy due to development of neuroendocrine tumors (NETs). He was under treatment with somatostatin-receptor analogue and regular oncology evaluation, without clinical sings of relapse for approximately 3 years. Recently, he visited hospital with symptoms of fatigue and weakness. Also he mentioned sensory, visual, audio and memory disturbances in the last weeks. The clinical signs of myopathy were combined with significant hyperglycemia and life-threatening hypokalemia. Hormonal tests revealed high levels of blood and urine-free cortisol. Dexamethazone Suppression Test indicated ACTH ectopic secretion. Imaging findings from PET-CT GA-DOTATATE, PET-CT FDG, CT scans, MRIs, revealed enlarged lymph nodes in mediastinum, liver, and multiple bone metastases. He received treatment with metyrapone and 24hr continuous medical monitoring. Gradually, cortisol levels returned to normal, subsequently correcting patient's metabolic profile. Currently, he is totally functional, under maintenance drug therapy with low-dose metyrapone with future diagnostic and therapeutic interventions planned.

Conclusions: Treatment of patients with MEN syndromes dictates a multidisciplinary approach and medical collaboration. Cushing syndrome due to ectopic secretion of ACTH in patients with MEN 1 is an extremely rare complication that significantly compromises prognosis. Lack of related reports and large clinical trials complicate the diagnostic and treatment approaches, demonstrating the necessity for cooperation and further studies in the future.

BRAIN METASTASES FROM BREAST CANCER: PATIENT SURVIVAL IN RELATION TO MOLECULAR SUBTYPE

Vini L.¹, Janinis D.², Anastasakou K.³, Diamantidou E.⁴, Touroutoglou N.⁴

¹Dept of Radiation Oncology

²Dept of Medical Oncology

³Dept of Surgical Oncology Athens Medical Center

⁴Dept of Medical Oncology Interbalkan Medical Center, Thessaloniki.

Introduction:	Breast cancer subtypes have been identified with gene profiling studies and can be approximated by immunohistochemistry assays leading to the classification into Luminal A and B, Her-2 positive and triple negative (TN). The Luminal A subtype is associated to the most favorable prognosis, the Luminal B to an intermediate one and the TN and HER-2 positive to fairly unfavorable prognoses, although, concerning HER-2 positive tumours, novel HER-2 targeted therapies, such as trastuzumab or pertuzumab have radically transformed their natural history. Significant heterogeneity also exists in distant relapse patterns as well the behavior of metastatic disease by subtype.
Aim:	This is a retrospective study aiming to assess the clinical behavior of metastatic brain disease from adenocarcinoma of the breast in relation to molecular profile of the primary tumour.
Methods:	Between 2013-2020, our team treated 52 women with brain metastases from breast adenocarcinoma. Median patient's age at diagnosis of brain recurrence was 53 years (range: 31-78 years), 4 patients had disease only in the brain while the remaining had metastases in other organs as well (liver, lung, bones). The number of brain metastases ranged from 1 to >20. Analysis of the molecular subtypes showed: HR+/HER2- (11 patients), HR+/HER2+ (13 patients), HR-/HER2+ (18 patients), and HR-/HER2- (10 patients). Systemic treatment included chemotherapy, hormone therapy and targeted therapy for HER2+ disease while the local management for brain disease included surgical resection (9 patients), stereotactic radiotherapy/radiosurgery (29 patients) and whole brain radiotherapy (14 patients). We studied the time interval from initial diagnosis to the development of brain metastases, the brain metastasis free survival (BMFS) and overall survival (OS) from the start of treatment for brain metastases.
Results:	Time interval from initial diagnosis to brain metastases development was 56 months for patients with HR+/HER2-, 62 months for HR+/HER2+, 39 months for HR-/HER2+ and 25 months for triple negative tumours ($P < .001$). BMFS was 11 months for HR+/HER2-, 24 months for HR+/HER2+, 9 months for HR-/HER2+ and 7 months for patients with triple negative tumours ($P = .06$). Overall survival was 22 months for patients with HR+/HER2- tumours, 25 months for HR+/HER2+, 24 months for HR-/HER2+ and 8 months for those with triple negative tumours ($P < .001$). Multifactorial analysis of prognostic factors showed that the triple negative tumours had the worst prognosis.
Conclusions:	Breast cancer is a disease with a tremendous heterogeneity, which has been understood and classified. Significant heterogeneity also exists in distant relapse patterns by subtype. The clinical behavior of metastatic brain disease differs significantly among the four molecular subtypes; patient with triple negative tumours experience the worst survival.

COMMUNICATION SKILLS IN MODERN ONCOLOGICAL PRACTICE

Karkaletsos G.

Pathology Oncology Resident, Oncology Clinic, General Hospital of Athens "EVAGGELISMOS"

Introduction:	The communication of unpleasant news by the Oncologist to his patients is a decisive event for the doctor-patient relationship. Adequate communication skills of the Oncologist are necessary for the proper communication with the patient.
Purpose:	Highlighting the importance of communication skills for the oncologist-patient relationship and the resulting need for training to improve those skills.
Methods:	Review of contemporary literature in PUBMED and GOOGLE SCHOLAR databases.
Review Type:	Descriptive
Results:	An adequate and proper Oncologist-patient communication is associated with the patient's satisfaction by the services provided, his better compliance with medical instructions, the reduction of stress and the optimal understanding of his health condition. Training the oncologist in communication skills increases his confidence in communicating unpleasant news, while reducing the psychological cost to him. To date, there is no generally accepted training program in this field. A model that will define the context of the Oncologist-patient communication and the announcement of bad news, must be developed since it will improve the approach of the patient by his doctor. An Oncologist's inability to have "difficult" conversations with the patient may lead the patient into making decisions that do not reflect what they really want. To adapt the communication approach to each patient, the Oncologist must assess a) the cognitive level of the patients, b) their desire for the completeness of their information, c) emotional perception and d) socio-economic origin, family context and his cultural background. In this way it is possible to maintain a good Oncologist-patient relationship. Finally, bibliography highlights the need to support the above by conducting larger studies on the matter.
Conclusions:	The inclusion of learning communication skills in the training curriculum of Oncologists will benefit the Oncologist-patient relationship and communication. What is necessary is the design of further studies, with the aim of a more complete training of Oncologists and the objective recording of the benefit that will arise for patients.

ANGER TUMOR LYSIS SYNDROME AND EPISODE OF MYASTHENIA GRAVIS AFTER CHEMOTHERAPY- CASE STUDY: THE ROLE OF THE NURSE

Papastergiou K.¹, Karantsiri M.², Lavdaniti M.³

¹RN, MSc, "Theageneio" Hospital, Thessaloniki

²RN, School Nurse, Thessaloniki

Introduction: According to the World Health Organization, anger cancer is an extremely rare tumor that accounts about 5% worldwide. It appears in the ages of 20-40 years. The 30-40% of cases are accompanied by Gravis Myasthenia.

Aim: The aim of the study was to describe an incident with the onset of tumor lysis after a course of chemotherapy in Anger Cancer.

Methods: This is a case study of a 32-year-old male patient, who underwent chemotherapy, before surgery, in a large hospital in Northern Greece.

Results: A 32-year-old male patient with anger adenocarcinoma underwent in chemotherapy regimen with Endoxan 500mg- Doxorubicin 50mg- Cisplatin 50mg with a chest x-ray that showed satisfactory ventilation. After the end of chemotherapy, the patient developed dyspnea (with SpO₂: 92%) in the afternoon, cough and lethargy with blood gases (pCO₂:157,6, HCO₃⁻:42,5 KAI pH:7,035). In the clinic, the patient presented the episode of myasthenia gravis with the further worsening of shortness of breath showing superficial and paradoxical breathing with the use of auxiliary muscles. The patient was admitted to the ICU and intubated, while the hematological results showed that the coagulation mechanisms had been affected with D. Dimers: 2540. Elevated CPK: 258 and CRP: 9.1 levels indicated an infection and elevated liver transaminases (SGOT: 60 KAI SGPT: 60) as well as urea and creatinine were slightly elevated. Strong corticosteroid treatment was given, while the patient was monitored, as well as hourly urine measurement and close monitoring of his vital signs every 1 hour. After 4 hours the patient improved respiratory and stabilized with blood gases indicating decreased pCO₂: 39,3 KAI pH: 7,46.

Conclusions: The solution of a tumor in the thymus gland with a concomitant episode of myasthenia gravis is a life-threatening side effect of chemotherapy. The patient needs close monitoring in the first 8 hours after the chemotherapy, which is a necessary nursing action to prevent these serious episodes.

RENAL CELL CARCINOMA WITH SARCOMATOID AND RHABDOID DIFFERENTIATION AND METASTASIS TO THE TONSIL

Papadopoulos V., Markou A., Tsapakidis K., Kokkalis A., Chantzara E., Aidarinis C., Lazarou A., Saloustros E., Koinis P., Samaras I., Kotsakis A.

Oncology Clinic, University Hospital of Larisa, University of Thessaly, Greece.

Introduction:	The sarcomatoid and rhabdoid(S/R) differentiation may occur in the setting of any renal cell carcinoma (RCC) histology and is considered more of a clonal and morphological evolution in one dedifferentiated biological state than one separate subtype. It has an unfavorable prognosis and most patients develop de novo metastatic disease. These tumors characterized by immune-inflamed phenotype and respond well in treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) [1]. While metastases to the head and neck from RCC are rare, to the tonsil they are even rarer [2].
Aim:	The presentation of a clinical case of a patient with response to ICI and rare metastasis to the tonsil.
Case Presentation:	A 59-year-old patient with a left kidney mass and bone metastases in the spine with threatened spinal cord compression. He underwent emergency radiation therapy to the spine and subsequently on left nephrectomy which revealed RCC with S/R differentiation and few clear cells. The patient's disease was intermediate risk and he was started on treatment with Ipilimumab and Nivolumab. While the disease showed a partial response, after 6 months the patient presented with dysphagia due to left tonsil swelling. A tonsillectomy was performed and it was confirmed to be a metastasis from the RCC. Nivolumab treatment was continued and after 5 months, an immune-mediated nephrotic syndrome developed. Immunotherapy was stopped and prednisolone treatment was administered. After the nephrotic syndrome has resolved, the disease remained stable and Nivolumab rechallenged treatment was administered with no other adverse events. Since the disease has remained stable for a long time, liver metastases occurred. Treatment was then changed to an anti-VEGF TKI without response.
Conclusions:	RCC with S/R differentiation have specific clinical, molecular and genetic features and exhibit aggressive clinical behavior and poor prognosis. Because of their immune-inflamed microenvironment respond to ICI therapy.
References:	1. Bakouny Z, Braun DA, Shukla SA, et al. Integrative molecular characterization of sarcomatoid and rhabdoid renal cell carcinoma. <i>Nat Commun.</i> 2021;12(1):808. Published 2021 Feb 5. doi:10.1038/s41467-021-21068-9. 2. Ellis SD, Meikle A, Al-Salti W, Sinclair G. Rare case of clear cell renal cell carcinoma presenting as a unilateral tonsil lesion. <i>BMJ Case Rep.</i> 2020;13(12):e237941. Published 2020 Dec 10. doi:10.1136/bcr-2020-237941.

A MAN DIAGNOSED WITH THREE DIFFERENT TYPES OF LUNG CANCER

Andreadou A.¹, Molyva D.², Bleka E.², Sinduka E.³, Gerasimidou R.⁴, Andreadis Ch.⁵

¹Medical oncologist Theagenio hospital, 3rd department

²Intern medical oncology Theagenio hospital, 3rd department

³Consultant, radiologist Theagenio hospital,

⁴Consultant pathology department Theageneio hospital

⁵Medical oncologist, Chair of 3rd Clinic Theagenio Hospital

Introduction: Smoking is the main cause of lung cancer. Seventy percent of the cases are attributed to smoke which contains about sixty toxic substances. Besides the progress that has been seen in the field of oncology, the prognosis is poor, especially for small cell carcinoma.

Case report: A sixty-four-year-old man due to difficulty in swallowing, fatigue and weight loss was diagnosed with localized small cell lung cancer in 2013. The CT showed a paraesophageal mass 10 cm x 5cm x 5.7 cm. The disease was visible through the oesophagus from where the biopsy was taken. The patient after 6 cycles of chemotherapy with cisplatin – etoposide and 60 Gy of radiotherapy to the field of the tumor had complete resolution of the tumor and remained on follow up. The patient stopped smoking and the CTs were normal till 2020 were two new lesions appeared. The PET-CT did not show any other abnormal findings and in October 2020 the nodule of the right lower lobe was removed. The histopathology findings were compatible with adenocarcinoma T1bNx. Later, in March 2021 the lesion of the upper left lobe was removed and the biopsy showed that it was squamous cancer T1bNx. The patient till now has regular CTs and is disease free.

Conclusions: The risk of a new lung cancer in patients with a history of lung cancer remains high even if the patient stops smoking. The case we chose to discuss depicts the rare case of a man that although he survived from small cell lung cancer, he was diagnosed again with different types of cancer eight years later.

LARGE-CELL LUNG CARCINOMA: A CASE REPORT OF A PATIENT WITH LONG SURVIVAL

Markou A., Tsapakidis K., Papadopoulos V., Kokkalis A., Saloustros E., Koinis F., Samaras I., Chantzara E., Aidarinis X., Lazarou A., Kotsakis A.

Department of Medical Oncology, University Hospital of Larisa, Larisa, Greece

Introduction:	Giant cell carcinoma of the lung is a rare, undifferentiated histological form of non-small cell lung cancer. It belongs to sarcomatoid lung carcinomas and accounts for less than 1% of all lung carcinomas (1). It has a strong association with smoking and the median age of diagnosis is 59 years of age (2).
Aim:	To present the case of a female patient with recurrence of a previously excised giant cell carcinoma of the lung who has achieved a disease free survival (DFS) of 2 years until this day.
Case report:	A never smoker 74-year old female patient with history of excision of a giant cell carcinoma of the upper lobe of the left lung, visited the outpatient clinic 7 months ago. Due to anemia she already had an endoscopy which revealed a mass to the small intestine. The histology from the biopsy showed a recurrence from the previous giant cell carcinoma of the lung. From the imaging that followed there were no metastases and the patient had the mass excised. The patient received 6 cycles of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and carboplatin. The PET/CT scan that took place 6 months after the adjuvant chemotherapy, was positive for mediastinal lymph nodes (SUVmax: 7). Due to the aggressiveness of this particular histologic subtype and with the excellent overall response of the patient to the previous therapies, she received radiation therapy to the mediastinum. Today, 2 years after the radiation therapy, the patient remains disease free.
Conclusions:	Due to the rarity of giant cell tumor of the lung, we believe that this case report contributes to the collection of data for the efficacy of the current treatment of choice with gemcitabine and carboplatin (3). Furthermore, it highlights the importance of the multidisciplinary collaboration of different specialties such as surgeons, oncologists and radiation oncologists for optimum outcome.

MANAGEMENT OF OLIGOMETASTATIC PROSTATE CANCER, WITH LOW GLEASON SCORE, IN THE LUNG

Tsapakidis K., Papadopoulos V., Markou A., Kokkalis A., Chantzara E., Aidarinis C.,
Lazarou A., Saloustros E., Koinis F., Samaras I., Kotsakis A

Department of Medical Oncology, University General Hospital of Larissa, Larissa, Greece

Introduction:	Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide, as the clinical use of prostate specific antigen (PSA) leads to increased prostate cancer detection (1). Metastatic prostate cancer recurrence after definitive local therapy can occur in any tissue with bone and regional lymph nodes being the most common metastatic site (2).
Aim:	A clinical case of prostate cancer with low Gleason score with solitary lung metastasis from prostate cancer with a disease-free interval of 7 years and no extrapulmonary metastases that was treated as oligometastatic disease.
Case report:	The case refers to a 72 year-old, Caucasian, ex-smoker male patient who underwent radical prostatectomy and bilateral lymphadenectomy in 2010 for a Gleason 7 (4+3) prostate adenocarcinoma, extra-capsular extension and post-operative undetectable PSA level (0,002 ng/ml). The patient did not receive any adjuvant treatment and 7 years later, due to an increase of PSA level (0.9 ng/ml) he underwent screening, revealing only a solitary lung nodule. The patient underwent a thoracoscopic radical resection, with the histological examination and the histopathological review confirming the diagnosis prostate cancer relapse. Based on these results the patient did salvage RT to the prostatic bed and received six months of Androgen Deprivation Therapy (ADT) with normalization of the PSA level and 3 years now he is alive without evidence of disease.
Conclusions:	Lung metastasis is present in more than 40% of men with metastatic prostate cancer (2), but lung metastases without any bone or lymph node involvement and low Gleason score are extremely rare and only a handful of cases are reported in the literature (3). Elevation of the PSA level generally precedes the radiologic findings of local or distant recurrence (biochemical recurrence) and surgical resection is the optimal treatment with patients having long survival (4).

VASCULAR DISEASE IN A PATIENT WITH A GERM CELL TUMOR

Gkikas K.¹, Arvanitou E.¹, Michas A.¹, Kostaridis E.¹, Kagkaras Ch.¹, Zouraris D.¹, Gkiaouraki M.¹, Ballasis K.¹, Nikou E.², Papoutsis K.³, Psarogiorgou S.⁴, Christofyllakis Ch.¹, Tsoukalas N.¹

¹Oncology Department, 401 General Military Hospital of Athens

²1st Surgery Clinic, 401 General Military Hospital of Athens

³Vascular Surgery Clinic, 401 General Military Hospital of Athens

⁴Anatomical Pathology Laboratory, 401 General Military Hospital of Athens

Introduction: The association between cancer and vascular disease (especially thromboembolic disease) has been known for decades. Most common causes are both the hypercoagulable state of malignancy as well as some certain chemotherapy drugs.

Aim: To present the vascular disease that occurred in a patient with a germ cell tumor.

Case report: A 35-year-old male patient came to the ER complaining of left lower limb pain (gastrocnemius muscle) and was diagnosed with DVT. A palpable abdominal mass was also found so he was hospitalized in the Internal Medicine Department. The diagnostic imaging tests also depicted suspicious masses within the liver and the lungs, while blood tests revealed a major increase of the AFP serum levels. The biopsy of the abdominal mass showed a yolk sac tumor. The patient went through 4 rounds of BEP chemotherapy with good response and tolerance. During chemotherapy process, the patient was also diagnosed with a femoral artery thrombosis and underwent an embolism. A few days later, a sudden swelling of his right lower leg revealed a second case of DVT. In both incidents, the anticoagulant treatment was modified. Eventually, the MRI revealed a residual post-chemotherapy mass, so the patient underwent surgery. The biopsy showed a different germ cell tumor histopathological type (rhabdomyosarcoma). Therefore, the patient undergoes a second-line therapy with a combination of ifosfamide and anthracycline.

Conclusions: Thrombosis is very common among cancer patients and tends to appear either early or late throughout chemotherapy process. Constant attention and early observation of thrombosis-related symptoms and signs can lead to effective avoidance of dangerous complications.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Before submitting your work to the Forum of Clinical Oncology, please make sure you have read the following guidelines for authors, regarding our manuscript acceptance and evaluation process and our editorial and open-access policies. These guidelines have been based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URMSBJ), which can be found in full at www.icmje.org. For additional guidance on preparing and submitting a manuscript, please visit the ICMJE website. The journal does not have article processing charges (APCs) nor article submission charges.

MANUSCRIPT SUBMISSION

The Forum of Clinical Oncology uses an online submission and review system, allowing you to submit your manuscript at anytime from anywhere in the world and making it easier to track its progress through the peer-review process. As soon as you submit your article, the system will convert it into a PDF (Portable Document Format) file and you will be notified of its receipt via email. Editors and reviewers will then access your paper online.

Before submitting your article, please read the guidelines below, to make sure it conforms to our standards, so as to avoid any delays in evaluating your work.

MANUSCRIPT PREPARATION Types of Papers

The Forum of Clinical Oncology accepts the following types of papers:

1. Original or Translational Research/Case Reports

These include the following sections in the order they appear below:

Abstract: A text of no more than 250 words, consisting of Background, Patients & Methods, Results and Conclusions. The primary goal of the abstract should be to make the general significance and conceptual advance of the work clearly accessible to a broad readership.

References should not be cited in the abstract.

Key Words: 5-10, for indexing purposes.

Introduction: Provides a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance) and states the specific purpose or research objective of, or hypothesis tested by, the study or observation.

Patients & Methods: This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written; all information obtained during the study belongs in the Results section.

Results: This section presents results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Authors should avoid repeating all the data in the tables or illustrations in the text but should emphasize or summarize only the most important observations. Extra or supplementary materials and technical detail

can be placed in an appendix, where they will be accessible but will not interrupt the flow of the text.

Discussion: Emphasizes on the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Authors should avoid repeating in detail data or other information given in the Introduction or the Results section.

References: Please see section below for reference format.

2. Reviews

Reviews should be recognized as scholarly by specialists in the field being covered, but should also be written with a view to informing readers who are not specialized in that particular field, and should therefore be presented using simple prose. Please avoid excessive jargon and technical detail. Reviews should capture the broad developments and implications of recent work. The opening paragraph should make clear the general thrust of the review and provide a clear sense of why the review is now particularly appropriate.

The concluding paragraph should provide the reader with an idea of how the field may develop or future problems to be overcome, but should not summarize the article. To ensure that a review is likely to be accessible to as many readers as possible, it may be useful to ask a colleague from another discipline to read the review before submitting it.

Please include the following:

Abstract: A text of no more than 250 words, consisting of Background, Patients & Methods, Results and Conclusions. 5-10 key words for indexing purposes

3. Others (Letters to the Editors, Clinical Images etc.)

Correspondence

Correspondence should be addressed to the Editor-in-Chief and concern issues either appearing in past issues or of interest to the wider oncology community. Letters to the Editor-in-Chief should not exceed 500 words and may include up to 5 references.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS

Text should be prepared in Microsoft Word, using Arial 10 pt. Text should also be double spaced, with consecutive page numbers throughout, starting with the title page.

Papers should be written as concisely as possible in clear, grammatical English and organized in the following manner:

1. Title page

This should carry the following information:

The article title (please make sure you include all the necessary information that will make your work more easily retrievable in an electronic system).

Authors' names and institutional affiliations.

The name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed.

Any disclaimers, where applicable.

The contact details for authors and the name, address, email, telephone and fax numbers of the corresponding author, who should also clearly indicate whether this e-mail address may be published. 5-10 key words (for indexing purposes).

A list of abbreviations and acronyms used throughout the text (recommended where applicable). An abstract, which authors should make concisely, presents the salient points of the work submitted and accurately reflects the content of the article.

2. References

There are no limits on the number of references, although it is recommended that authors prefer less, more representative reference lists, rather than longer, exhaustive ones. Include in the reference list only those articles that have been published or are in press. Unpublished data or personal communications must be cited within the text and indicated as such. The list of references should be numbered consecutively, in the order in which they are first mentioned in the text.

Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses.

References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus or a comparable source and omit punctuation after journal titles. Spell out foreign or less commonly known journal names. List all authors up to 6 authors. If there are more than 6 authors, please list the first 6 authors followed by «et al.». The Uniform Requirements style for references is based largely on an American National Standards Institute style, adapted by the National Library of Medicine (USA) for its databases. For a wide variety of recommended reference formats, please visit the following website: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citme>.

3. Tables (with descriptive titles and legends)

Please save text and table files as separate Microsoft Word documents with double spacing. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Tables will be reformatted during production and therefore should only be minimally formatted in your text file. Do not use internal horizontal or vertical lines. Give each column a short or an abbreviated heading.

Authors should place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain all nonstandard abbreviations in footnotes, and use the following symbols, in sequence:

*, †, ††, §, ||, ¶, **, ††, †††. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

4. Figures

Figures should be submitted as separate files of acceptable format, i.e. TIFF, Photoshop, EPS files or high resolution PDF files. See below for further details. Please note that authors will be asked to revise details and images if they do not adhere to the figure protocols. Any image processing should be

explained clearly in the Materials and Methods section of your manuscript. Unnecessary figures and panels in figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Avoid unnecessary complexity, coloring and excessive detail. Where possible, text, including keys to symbols, should be provided in the text of the figure legend rather than on the figure itself. Figure legends should be at the end of the manuscript as text.

Guidelines for Figure Preparation:

Resolution: Please submit high-quality images (resolutions of at least 300 dpi) ready for print.

Formats: We only accept figures in electronic format (TIFF, Photoshop, EPS files or high resolution PDF files). Please note that PowerPoint or Word processing, presentation files, or paint files should not be submitted, as they are inadequate for the creation of high-quality images. Additionally, much of the information in PowerPoint or other file types is lost or skewed in the conversion of images. Acceptable formats include TIFF, Photoshop, EPS files or high resolution PDF files. Compatible graphic art programs are Adobe Illustrator and Adobe Photoshop. Name the file with the appropriate number of the figure, i.e. fig1.tiff or fig2.eps.

Figure size: Figures should be as small and simple as is compatible with clarity and submitted at the size they are to be published. Maximum width = 7.1667 in. Maximum height = 9.6663 in. For multi-panel figures (such as figure 1a, 1b, 1c, etc), each panel should be assembled into one image file. Do not include separate panels on multiple pages, i.e. A, B, C and D should all fit on one page. Each panel should be sized so that the figure as a whole can be reduced by the same amount and reproduced on the printed page at the smallest size at which essential details, including type, are visible and readable.

Color mode: Save all color figures in CMYK mode at bits/channel. Avoid layering type directly over shaded or textured areas and using reversed type (white lettering on a colored background).

Type: Please be sure to embed all fonts. Use Arial or Tahoma. The font size should be no greater than 9 pt. and no smaller than 6 pt; however, panel labels (A, B, C) should be 15 pt. uppercase (not bold). Lettering in figures (labeling of axes and so on) should be in lowercase type, with the first letter capitalized and no full stop.

Please keep font size relatively the same throughout the figures, so as to avoid scaling issues. Also note that readability suffers, if type is layered over a pattern or color other than white or black.

Units: Units should have a single space between the number and the unit, and follow SI nomenclature or the nomenclature common to a particular field. Thousands should be separated by commas (1,000). Unusual units or abbreviations should be defined in the legend. Please use the proper micro symbol (denoting a factor of one millionth) rather than a lower case u.

5. Supplementary Files

Please see below for a list of acceptable supplementary mate-

rial in the following formats:

Text: MS Word file

Table/Data: MS Word file

Figures: Please provide an MS Word file with all figures embedded in the order they appear in the text, clearly labeled with figure legends below them to be used as a guide for layout. Please provide ALL files also in one PDF file. Links to supplemental data will be included in the PDF of the published manuscript and in the online abstract.

Non-Native Speakers of English

Appropriate use of the English language is a requirement for review and publication in the Forum of Clinical Oncology. Authors who have difficulty writing in English should seek assistance with grammar and style to improve the clarity of their original manuscript, either by having their manuscripts reviewed for clarity by a native speaker colleague or by using the services of one of the many companies that provide substantive editing after the authors produce an initial version. Please note that the Forum of Clinical Oncology takes no responsibility for, or endorses, these services. Their use does not guarantee acceptance of a manuscript for publication.

EDITORIAL POLICY

The Forum of Clinical Oncology only accepts original work, which has not been or will not be submitted for publication elsewhere. Additionally, submission of an article implies that all authors listed on the manuscript have agreed to its submission. Manuscripts should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URMSBJ), which can be found in full at www.icmje.org, in conjunction with the requirements of the Forum of Clinical Oncology listed here. In particular, the attention of authors is drawn to the following conditions (extracted from the URMSBJ):

AUTHORSHIP

Authorship credit should be based on: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or reviewing/revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Each author should meet all three of these criteria. Acquisition of funding, or general supervision of a research group, are not valid criteria for authorship.

Individuals who have a lesser involvement should be thanked in the acknowledgements. If meeting these requirements causes problems for a particular manuscript, authors are encouraged to contact the Editor for advice on alternative ways in which other contributors can be listed.

ACKNOWLEDGMENT OF FUNDING

Authors should list all sources of funding for the research described in a manuscript in the 'Acknowledgments' section.

POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Potential conflicts of interest exist when an author or reviewer has financial or personal interests in a publication that might, in principle, influence their scientific judgment. Financial interests

include, but are not limited to, stock-holding, consultancy, paid expert testimony and honoraria; they also include any limitations on freedom to publish that are imposed on an author by an employer or funding agency. In order to encourage transparency without impeding publication, authors are required to include a statement at the end of a manuscript that lists all potential financial interests or clearly states that there are none, if appropriate. Possible conflicts of interest of a personal nature should also be communicated to the Editor, who will discuss with the author whether these ought to be listed. Peer reviewers are also required to inform the Editor of any potential conflicts of interest, financial or otherwise.

ETHICAL STATEMENTS

If a study involves any ethical issues, which include patient confidentiality and treatment of animals, the paper must be accompanied by a statement to the effect that the authors complied with all of the legal requirements pertaining to the location(s) in which the work was done. Indicate whether the procedures were approved by the Ethics Committee of Human Experimentation in your country, or are in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. Experimentation in your country, or are in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information, including patients' names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that a patient who is identifiable be shown the manuscript to be published. Authors should identify Individuals who provide writing assistance and disclose the funding source for this assistance.

Identifying details should be omitted if they are not essential. Complete anonymity is difficult to achieve, however, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note.

The requirement for informed consent should be included in the journal's instructions for authors. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.

CORRECTIONS AND RETRACTIONS

Authors are obliged to notify the Editor at once if they find that a published manuscript contains an error, plagiarism or fraudulent data. The journal will publish a correction, retraction or notice of concern at the earliest possible date: authors are encouraged to contact the Editor to discuss the most appropriate course of action. Duplicate or redundant publication: We publish only original manuscripts that are not also published or going to be published elsewhere.

Duplicate publications, or redundant publications (repackaging in different words of data already published by the same authors) will be rejected. If they are detected only after publication, the Editor reserves the right to publish a notice of the fact without requiring the authors' approval. Competing manuscripts on the same study, for example by collaborators who have split into rival teams after the data were gathered, are acceptable only under special circumstances: please contact the Editor for advice.

PLAGIARISM AND OTHER FRAUD

If the Editor has reason to suspect that a manuscript is plagiarized or fraudulent, he reserves the right to bring his concerns to the authors' sponsoring institution and any other relevant bodies.

LIMITS TO FREEDOM OF EXPRESSION

We are committed to academic freedom. It does, however, have to operate within the laws of Greece, where the Forum of Clinical Oncology is published. A liberal democracy that is committed to academic freedom, it does have certain legal restrictions on the publication of specific types of material (for example, defamation of character, incitement to racial hatred etc). In the unlikely event that a manuscript contains material that contravenes these restrictions, the journal reserves the right to request that the material is removed from the manuscript or that the manuscript is withdrawn. In any case, the journal requires authors to take full legal responsibility for what they have written.

AVAILABILITY OF MATERIALS AND DATA

As a condition of publishing their work in the Forum of Clinical Oncology, authors should be able to provide any materials and/or protocols used in published experiments to other qualified researchers for their own use. These should be made available in a timely manner and it is acceptable to request reasonable payment to cover the cost of maintenance and transport. If there are restrictions to availability, this should be made clear in the cover letter and in the Materials and Methods section of the Research Paper or Report.

SUBMISSION PREPARATION CHECKLIST

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the follow-

ing items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

1. The submission has not been previously published, nor is it before another journal for consideration (or an explanation has been provided in Comments to the Editor).
2. The submission file is in Microsoft Word document file format.
3. Where available, URLs for the references have been provided.
4. The text is double-spaced; uses a readable font; employs italics, rather than underlining (except with URL addresses); and all illustrations, figures, and tables are placed within the text at the appropriate points, rather than at the end.
5. The text adheres to the stylistic and bibliographic requirements outlined in the Author Guidelines, which is found in About the Journal at www.forumclinicaloncology.org.
6. If submitting to a peer-reviewed section of the journal, the instructions in Ensuring a Blind Review have been followed.

COPYRIGHT NOTICE

Authors who publish with this journal agree to the following terms: a. Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution License that allows others to share the work with an acknowledgement of the work's authorship and initial publication in this journal. b. Authors are able to enter into separate, additional contractual arrangements for the nonexclusive distribution of the journal's published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book), with an acknowledgement of its initial publication in this journal. c. Authors are permitted and encouraged to post their work online (e.g., in institutional repositories or on their website) prior to and during the submission process, as it can lead to productive exchanges, as well as earlier and greater citation of published work (see The Effect of Open Access).

PRIVACY STATEMENT

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

ENHERTU[®]

trastuzumab deruxtecan



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία AstraZeneca A.E.

Το Enhertu θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρό και να χορηγείται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας, έμπειρου στην χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.



AstraZeneca A.E., Αγνισιάου 6-8, 15123 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: 210 6871500, Fax: 210 6859195
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ. 000638901000
www.astrazeneca.gr

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τοπικός Αντιπρόσωπος: AstraZeneca AE

Χονδρική Τιμή: 1654,46€ | Νοσοκομειακή Τιμή: 1487,55€ | Λιανική Τιμή: 1819,49€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

The first and only approved TROP-2-directed ADC²

 **TRODELVY**[®] ▼
sacituzumab govitecan
200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

For 2L metastatic triple-negative breast cancer

Survival Elevated

TRODELVY significantly improved survival in
2L and later mTNBC in the Phase 3 ASCENT trial^{*1}

Median PFS nearly
3x LONGER
than chemotherapy

4.8 months with TRODELVY (95% CI, 4.1–5.8)
vs 1.7 months with single-agent chemotherapy
(95% CI, 1.5–2.5); HR: 0.43 (95% CI, 0.35–0.54)
P<.0001^{††}

Median OS nearly
1 YEAR

11.8 months with TRODELVY (95% CI, 10.5–13.8)
vs 6.9 months with single-agent chemotherapy
(95% CI, 5.9–7.7); HR: 0.51 (95% CI, 0.41–0.62)
P<.0001^{††}

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

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

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

Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Ιούλιος 2022.

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

Για την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αποταθείτε στον ΚΑΚ.

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

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

Τιμή παραγωγού: 967,95€ ανά φιαλίδιο.

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

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



 **GILEAD**
Creating Possible

Υπεύθυνη ως εκπρόσωπος του ΚΑΚ για τη συλλογή ΑΕ:

Gilead Sciences Ελλάς Μ. ΕΠΕ, Εθνάρχου Μακαρίου & Μωραΐτινη 4, 175 64, Παλαιό Φάληρο, Τηλ.: 210 89 30 100
Αρ. ΓΕΜΗ: 004304401000

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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τέλει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: TrodeLvy 200 mg κόκκων για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΜΘΕΣΗ:** Ένα φιαλίδιο με κόνι περιέχει 200 mg sacituzumab govitecan. Μετά την ανασύσταση, ένα mL διαλύματος περιέχει 10 mg sacituzumab govitecan. Το sacituzumab govitecan είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που απελευθερώνει κατά το Trop-2. Το sacituzumab είναι ένα ανθροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (hRS7 IgG1 κ) που αναγνωρίζει το Trop-2. Το μικρό μόριο SN-38 είναι ένας αναστάτης τοποϊσομεράσης I, το οποίο συνδέεται ομοιοπολικά με το αντίσωμα μέσα ενός συνδεδεμένου υδρολυθεί. Περίπου 7-8 ημέρα SN-38 είναι συνδεδεμένα με κάθε μόριο του αντισώματος.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις: Το TrodeLvy ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανεπιθύμητο ή μεταστατικό τριπλό αρνητικό καρκίνο του μαστού (mTNBC), οι οποίοι έχουν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον μιας εκ αυτών για προηγμένη νόσο. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το TrodeLvy πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών και να χορηγείται σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμος πλήρης εξοπλισμός ανάνηψης. **Δοσολογία:** Η συνιστάμενη δόση του sacituzumab govitecan είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά την εβδομάδα την Ημέρα 1 και την Ημέρα 8 των κύκλων θεραπείας 21 ημερών. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εμφάνιση πρόδηλο της νόσου ή μη υποδεικνύεται τοξικότητας. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Καρδιαγγειακές:** Προκειμένου να βελτιωθεί η χρησιμότητα των βιοχημικών αναμειγμάτων, προτίθενται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ουδέτερες παρτίδες:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι κάτω από 1.500/mm³ την Ημέρα 1 οποιοδήποτε κύκλο ή εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 1.000/mm³ την Ημέρα 8 οποιοδήποτε κύκλο. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται να παρακολουθείται το πλήρες αιμοδιάγραμμα των ασθενών όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση ουδετεροπενίας πυρετού. Θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκοκυττάρων και τροποποιητές της δόσης μπορεί να απαιτηθούν λόγω σοβαρής ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). **Διάρροια:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση διάρροιας Βαθμού 3-4 κατά τη χρονική στιγμή της προγραμματισμένης θεραπείας και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο όταν υπάρχει αποδομική σε Βαθμό ≤ 1 (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Κατά την έναρξη της διάρροιας, και εφόσον δεν μπορεί να ανακουφιστεί λυοφιλικό αίτιο, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με λопераμίδιο. Ενδέχεται επίσης να εφαρμοστούν πρόσθετα υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. υποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών) όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερβολική χοληγική απόκριση στη θεραπεία με sacituzumab govitecan (π.χ. κοιλιακούς μιλκούς σπασμούς, διάρροια, σιελόρροια κ.λπ.) μπορούν να λάβουν κατάλληλη θεραπεία (π.χ. αντιόξινη) για τις επόμενες θεραπείες με sacituzumab govitecan. **Υπερευαισθησία:** Το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με το sacituzumab govitecan και η χρήση του sacituzumab govitecan αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο sacituzumab govitecan (βλ. παράγραφο **Αντενδείξεις**). Για τους ασθενείς που λαμβάνουν sacituzumab govitecan συνιστάται αγωγή προ της έγχυσης, η οποία θα περιλαμβάνει αντιπηκτικά, H1 και H2 αποκλειστές ή κορτικοστεροειδή (π.χ. 50 mg υδροκορτιζόνης ή ισοδύναμο, από στόματος ή ενδοφλέβια). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης του sacituzumab govitecan και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης του sacituzumab govitecan θα πρέπει να μειωθεί ή η έγχυση να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφάνει μια οποιαδήποτε με τη έγχυση αντίδραση. Το sacituzumab govitecan θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν παρουσιάσουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή. **Ναυτία και έμετος:** Το sacituzumab govitecan είναι εμετογόνο (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Προληπτική αντιμετώπιση με δύο ή τρία φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. δεξαμεθαζόνη με ένα αντιημιστικό των υποδοχών της 5-υδροξυτριπταμίνης 3 [5-HT₃] ή με ένα ανταγωνιστή των υποδοχών της νευροκινίνης-1 [NK-1] καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ενδείκνυται) συνιστάται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία (CINV). Το sacituzumab govitecan δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση ναυτίας Βαθμού 3 ή εμέτου Βαθμού 3-4 κατά τη χρονική στιγμή της προγραμματισμένης χορήγησης της θεραπείας και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο με τη λήψη πρόσθετων υποστηρικτικών μέτρων όταν υπάρχει αποδομική σε Βαθμό ≤ 1. Ενδέχεται επίσης να εφαρμοστούν πρόσθετα αντιεμετικά και άλλα υποστηρικτικά μέτρα όπως ενδείκνυται κλινικά. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν φαρμακευτικά προϊόντα που θα τα πάρουν μαζί στο σπίτι τους με σαφείς οδηγίες για την πρόληψη και τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου. **Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα της UGT1A1:** Το SN-38 (το μικρομοριακό τμήμα του sacituzumab govitecan) μεταβολίζεται μέσω της οριδινικής διφασφολυγκουρονικής μετατροπής (UGT1A1). Γενετικές παραλλαγές του γονιδίου UGT1A1 όπως το αλληλόμορφο UGT1A1*28 οδηγούν σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της UGT1A1. Ατομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 πιθανώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ουδετεροπενία, εμπόρη ουδετεροπενία και αναμία και ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την έναρξη της θεραπείας με sacituzumab govitecan (βλ. παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Περίπου το 20% του Μαύρου πληθυσμού, το 10% του Λευκού πληθυσμού και το 2% του πληθυσμού της Ανατολικής Ασίας είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28. Σε ορισμένους πληθυσμούς μπορεί να είναι παρόντα άλλα αλληλόμορφα μειωμένης δραστηριότητας εκτός του UGT1A1*28. Οι ασθενείς με γνωστή μειωμένη λειτουργικότητα της UGT1A1 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν η κατάσταση της UGT1A1 δεν είναι γνωστή, δεν απαιτείται εξέταση καθώς η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων τροποποιήσεων της δόσης, θα είναι ίδια για όλους τους ασθενείς. **Εμβολικά τοξικά:** Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το sacituzumab govitecan μπορεί να προκαλέσει τετρατογένεση και/ή εμβολική θνητότητα όταν χορηγείται σε ένα έγκυο γυναίκα. Το sacituzumab govitecan περιέχει ένα γονοστόχο συστατικό, το SN-38, και σχεδόν τα ταχώς διαδίδονται κύτταρα. Οι έγκυες γυναίκες και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αναμειχθούν για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών με δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη του sacituzumab govitecan. **Νάτριο:** Η περαιτέρω παρασκευή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για χορήγηση θα γίνεται με διάλυμα που περιέχει νάτριο και αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ημερήσια πρόσληψη νατρίου από όλες τις πηγές από τον ασθενή. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη των πρώιμης ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan ήταν: διάρροια (64,5%), ναυτία (64,2%), ουδετεροπενία (64,2%), κόπωση (52,5%), αλωπεκία (44,3%), αναμία (43,2%), έμετος (38,0%), δυσκολία στην αναπνοή (36,3%), μειωμένη όρεξη (28,1%), βήχας (22,2%) και κοιλιακός άλγος (20,8%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan ήταν εμπόρη ουδετεροπενία (4,5%) και διάρροια (3,6%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν ουδετεροπενία (49,5%), λευκοπενία (12,0%), διάρροια (10,7%), αναμία (10,1%), εμπόρη ουδετεροπενία (6,6%), κόπωση (5,2%), υποφωσφοραιμία (5,2%), ναυτία (4,1%) και έμετος (3,0%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ιστορικό πλάνα:** Το προφίλ ασφαλείας για το sacituzumab govitecan προκύπτει από συνδυαστικά δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 366 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν sacituzumab govitecan 10 mg/kg σωματικού βάρους για τη θεραπεία του TNBC. Η διάμεση έκβαση στο sacituzumab govitecan σε αυτό το σύνολο δεδομένων ήταν 4,9 μήνες. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το sacituzumab govitecan. Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων οποιαδήποτε αιτιολογία, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων μιας ανεπιθύμητης ενέργειας μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός του sacituzumab govitecan, όπως είναι η νόσος, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή μη σχετιζόμενα αίτια. Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αξιολογήθηκε με βάση τα Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE), οι οποίες ορίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1 = ήπιες, βαθμού 2 = μέτριες, βαθμού 3 = σοβαρές, βαθμού 4 = απειλητικές για τη ζωή και βαθμού 5 = θάνατος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και κατά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας για όλους τους βαθμούς βαρύτητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία ¹	Πολύ συχνές	36,6	1,9
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	28,1	1,4
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	16,7	2,5
Υπομαγνησιαιμία	Πολύ συχνές	15,0	0,3
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	11,7	1,6
Υποφωσφοραιμία	Συχνές	8,7	5,2
Υποβασταταιμία	Συχνές	7,1	0,8
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Αϋτία	Πολύ συχνές	11,7	0,0
Άγχος	Συχνές	6,3	0,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	19,4	0,8
Ζάλη	Πολύ συχνές	13,7	0,0
Δυσγευσία	Συχνές	9,0	0,0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Βήχας	Πολύ συχνές	22,7	0,0
Ρινορροία	Συχνές	6,6	0,0
Ρινική συμφόρηση	Συχνές	6,0	0,0
Επίστιαση	Συχνές	5,2	0,0
Δυσπνοια μετά κόπωση	Συχνές	4,1	0,0
Παραγωγικός βήχας	Συχνές	3,8	0,0
Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών	Συχνές	2,7	0,0
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	64,5	10,7
Ναυτία	Πολύ συχνές	64,2	4,1
Έμετος	Πολύ συχνές	38,0	3,0
Δυσκολία στην αναπνοή	Πολύ συχνές	36,3	0,5
Κοιλιακός άλγος	Πολύ συχνές	20,8	2,2
Ενδοματίδια	Συχνές	9,6	0,8
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές	6,6	0,3
Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	Συχνές	5,7	0,0
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	5,5	0,0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αλωπεκία	Πολύ συχνές	44,3	0,0
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	15,8	1,1
Κνησμός	Πολύ συχνές	12,0	0,0
Ξηροδερμία	Συχνές	9,0	0,0
Κηλιδωτοβλαβώδες εξάνθημα	Συχνές	6,8	0,0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	18,3	0,8
Αρθραλγία	Πολύ συχνές	13,7	0,3
Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Συχνές	6,3	0,0
Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	5,2	0,0
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Δυσουρία	Συχνές	4,4	0,3
Αιματουρία	Συχνές	2,7	0,3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	Πολύ συχνές	52,5	5,2
Πόνος	Συχνές	7,1	0,8
Ρίγη	Συχνές	5,5	0,0
Παρακλινικές εξετάσεις			
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	10,1	0,0
Αλκαλική φωσφοράση αίματος αυξημένη	Συχνές	8,5	1,4
Παρατεταμένος χρόνος ενργοποίησης μερικής θρομβοπλαστικής	Συχνές	4,1	0,5

1: Τα συμβάντα υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν μέχρι το τέλος της ημέρας μετά από τη χορήγηση της θεραπείας. Συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που κωδικοποιούν προτιμώμενος όρος: δύσπνοια, υπόταση, εξάνθημα, θωρακική διασπορά, σπασμοί, οίδημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, εξέλκωση στο στόματος, απορροφίσιμο δέρματος, διογκωμένη γλώσσα, συσφικτική αίσθηση στο λαιμό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Ουδετεροπενία: Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της ουδετεροπενίας μετά από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας ήταν 15 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας ήταν 8 ημέρες. Ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 64,2% (235/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan, συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 στο 49,5% των ασθενών. Η ουδετεροπενία ήταν η αιτία μείωσης της δόσης στο 6,3% (23/366) των ασθενών. Εμπόρη ουδετεροπενία παρουσιάστηκε στο 6,6% (24/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan. Η εμπόρη ουδετεροπενία ήταν η αιτία μείωσης της δόσης στο 1,9% (7/366) των ασθενών. **Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα της UGT1A1:** Η επίπτωση της ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 ήταν 57% (40/70) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 47% (115/246) σε ασθενείς ετερόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 45% (117/261) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο με μεταλλαγμένο τύπο. Η επίπτωση της εμπόρης ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 ήταν 19% (13/70) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 4% (10/246) σε ασθενείς ετερόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 4% (10/261) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο με μεταλλαγμένο τύπο. Η επίπτωση της αναμίας Βαθμού 3-4 ήταν 24% (17/70) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28, 8% (20/246) σε ασθενείς ετερόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1*28 και 10% (26/261) σε ασθενείς ομόζυγα για το αλληλόμορφο με μεταλλαγμένο τύπο. **Διάρροια:** Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της διάρροιας μετά από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας ήταν 13 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 8 ημέρες. Διάρροια παρουσιάστηκε στο 64,5% (236/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan. Συμβαίνει Βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 10,7% (39/366) των ασθενών. Ένας από τους 366 ασθενείς (< 1%) διοικεί τη θεραπεία λόγω διάρροιας. Ουδετεροπενική κολίτιδα παρατηρήθηκε σε < 1% (1/366) των ασθενών. **Υπερευαισθησία:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες αναφέρθηκαν μέχρι το τέλος της ημέρας μετά από τη χορήγηση της δόσης παρουσιάστηκαν στο 36,6% (134/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan. Υπερευαισθησία Βαθμού 3 και άνω παρουσιάστηκε στο 1,9% (7/366) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sacituzumab govitecan. Η επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του sacituzumab govitecan ήταν 0,3% (1/366). **Ανοσογονικότητα:** Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Συνεπώς, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για τις επιπτώσεις των οφέλων στην θεραπεία αντισώματος κατά του φαρμάκου (ADA) στην αποτελεσματικότητα και τη ασφάλεια του sacituzumab govitecan. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογέων 284, GR-15562 Κολαράκι, 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 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Ιρλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/21/1592/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/2022.

Για την πλήρη ΠΧΠ του προϊόντος απευθύνεστε στον ΚΑΚ.
Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη Ιατρική Συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.
Τιμή παραγωγού: 967,95€ ανά φιαλίδιο.

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

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

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Συχνότητα για όλους τους βαθμούς βαρύτητας	Όλοι οι βαθμοί βαρύτητας (%) n=366	Βαθμού βαρύτητας ≥3 (%) n=366
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Ουρολοιμώξη	Πολύ συχνές	15,3	1,1
Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	13,1	0,3
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	5,2	0,0
Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές	4,4	0,0
Βρογχίτιδα	Συχνές	3,8	0,3
Γρίπη	Συχνές	2,5	0,5
Στοματικός έρπης	Συχνές	2,5	0,0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	64,2	49,5
Αναμία	Πολύ συχνές	43,2	10,1
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	19,4	2,0
Λεμφοπενία	Πολύ συχνές	10,9	2,5
Εμπόρη ουδετεροπενία	Συχνές	6,6	6,6

Jemperli
(dostarlimab) Injection 500 mg
Lighting the way forward

1 DAILY DOSE
Zejula
niraparib
capsules 100 mg



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων οι οποίες είναι διαθέσιμες κατόπιν αιτήσεως στην εταιρία

Zejula: Λ.Τ. 4.588,86€, % επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η ένταξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμητη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμητη.

Jemperli: Λ.Τ. 6.463,80€, % επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση των 10 ml περιέχει 500 mg dostarlimab.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης.

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

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

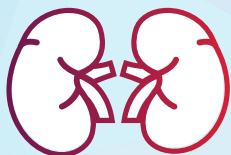
PM-GR-DST-JRNA-220002 ΙΣΧΥΣ 6/2022- 6/2023

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο εταιρειών GSK.
©2022 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

GSK

Λ. Κηφισίας 266, 15232, Χαλάνδρι, Αθήνα

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



Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα

1^η Γραμμή¹

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

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

2^η Γραμμή¹

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



Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα

2^η Γραμμή¹

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



Διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς

2^η Γραμμή¹

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

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

IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 , 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

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

E-mail: ipsenepe@ipsen.com

<http://www.ipsen.gr>

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

1. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία
2. PFS: Progression Free Survival, OS: Overall Survival, ORR: Overall Response Rate
3. MET: Receptor Tyrosine Kinase, AXL: Receptor Tyrosine Kinase, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor,
4. DTC: Differentiated Thyroid Cancer, RAI: Radioactive Iodine



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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβη. *Έκδοχα με γνωστή δράση* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. **CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβη. *Έκδοχα με γνωστή δράση* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. **CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβη. *Έκδοχα με γνωστή δράση* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. **CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** **Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίμπη. **Διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς (DTC)** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς (DTC), ανθεκτικό ή μη κατάλληλο για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI), που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία** Τα δισκία CABOMETYX και οι κάψουλες καβοζαντινίβης δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). **Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία** Για το RCC, το HCC και το DTC η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επωφελείται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. **Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC** Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία 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 ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (αντρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτής τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες** **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες **Τροποποίησης θεραπείας:** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤ 1 . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανένταξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤ 1 . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (εκτός από κλινικά μη εργαστηριακές ανωμαλίες) **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το βαθμό ≤ 1 , επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤ 1 Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (αντρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης) Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την άρθρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, αντρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα:** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN **Τροποποίησης θεραπείας:** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (αντρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα** Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 έτη). **Φυλή** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2) **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 αποτελεσματικότητά της δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ηπατική δυσλειτουργία** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινίβης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Καρδιακή δυσλειτουργία** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικές πληθυσμιακές** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της καβοζαντινίβης σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Καθώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν 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. Ανεπιθύμητες ενέργειες που γενικώς έχουν πρόωγη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασθεσιαμία, υπεταλαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πτελαίων-πτεμάτων (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 στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (AE) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν 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 καβοζαντινίβης λόγω AE συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). 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. Στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές της δόσης συνέβησαν στο 56% και 72%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (COSMIC-311). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 22% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 57 ημέρες και μέχρι τη διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 30 ημέρες. **Ηπατοτοξικότητα** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χοληρυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χοληρυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθησή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με

καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. **Διατρήσεις και συρίγγια** Σοβαρές ΓΕ διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκληροκοιτίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρακτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρρηξη 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 αναφερθέντα συμβάντα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοσθεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα** Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμבάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πύλα φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πύλας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πύλας 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 χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου 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 κίρσων, πύλας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρσους ή 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 (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί** Η χρήση αναστολών της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL) και στη μελέτη DTC (COSMIC-311), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυμάτων** Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση** Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί, έως ότου ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση· κατόπιν η καβοζαντινίβη μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεονέκρωση** Έχουν παρατηρηθεί περιστασιακά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφοσφορικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων** Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία** Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμύκωση του διαστήματος QT** Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων** Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησισμίας, της υποασβεστιαμίας, της υπονατρίαμίας). Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υποασβεστιαμια σε υψηλότερη συχνότητα και/ή αυξημένη σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 και 4) σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς σε σύγκριση με ασθενείς με άλλους καρκίνους. Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4** Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχορήγηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης** Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC₅₀ = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προσδιοριστούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεξοφενανδίνη, αλισκίρηνη, αμπρισεντάνη, ετεζλική δαβιπρατάνη, διγοξίνη, κολκίνη, μαρσιρόκη, προσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτανή) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2** Η χορήγηση αναστολών MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες των συγκεντρώσεων της καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολών MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρηνή, εμτριπαβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Έκδοχο Λακτόζη** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Καβοζαντινίβης ως μονοθεραπείας Περλήψη του προφίλ ασφάλειας** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατρίαμια, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησισμια και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσουσία, δυσκολιότητα και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥ 1% συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαμια, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοδήποτε βαθμού (που παραιοσιτάθηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό DTC (≥1% επίπτωση) είναι η διάρροια, η πνευμονική εμβολή, η δύσπνοια, η εν

τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η υπέρταση και η υπασβεστιαία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (που εμφάνισε τουλάχιστον το 25% των ασθενών) στον πληθυσμό DTC περιλάμβαναν διάρροια, PPES, υπέρταση και κόπωση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία καρβοζαντινίβης για RCC, HCC και DTC (n=1043) ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: απόστημα. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, Συχνές: ουδετεροπενία, λεμφοπενία. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός*. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υποαλβουμιναιμία Συχνές: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία, υπονατρία, υπασβεστιαία, υπερκαλιαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. **Διαταραχές του νεφρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσουσία, κεφαλαλγία, ζάλη Συχνές: περιφερική νευροπάθεια^a Όχι συχνές: σπασμοί, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** Συχνές: εμβοές Καρδιακές διαταραχές Μη γνωστές: έμφραγμα μυοκαρδίου **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση, αιμορραγία^b Συχνές: φλεβική θρόμβωση^c, αρτηριακή θρόμβωση^c Μη γνωστές: ανευρύσματα και αρτηριακή διαχωρισμό Όχι συχνές: υπέρταση κρίση **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** Πολύ συχνές: δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονική εμβολή **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση*, παγκρεατίτιδα, συρίγγιο*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδες στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατική εγκεφαλοπάθεια^a Όχι συχνές: χολοστατική ηπατίτιδα **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων (PPES), εξάνθημα Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκεράτωση, ερύθημα **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: πόνος στα άκρα Συχνές: μυϊκοί 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, περιφερικό οίδημα **Παρακλινικές εξετάσεις**^d Πολύ συχνές: μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT όρων, αυξημένη AST Συχνές: ALP όρων αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπτάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος **Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών** Συχνές: επιπλοκές τραύματος^e * Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό.^g Συμπεριλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας. η περιφερική νευροπάθεια είναι κλινικά κριτήρια^h Συμπεριλαμβανομένης της επίστασης ως της πιο συχνά αναφερόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας^o λες οι φλεβικές θρομβώσεις, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης^d Με βάση τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες^g **Διαταραγμένη επιούλωση, επιπλοκή στο σημείο τομής και διάσπαση του τραύματος** Η καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περαιτέρω πληροφορίες πληροφωρίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοζαντινίβης 40 mg μια φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n = 320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατρία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επιπερωθίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πτελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Συχνές: πνευμονία **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Συχνές: ηωσινοφιλία **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: υπερευαίσθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης) Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησίας **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός Συχνές: επιπερωθιακή ανεπάρκεια Όχι συχνές: υποφωσφαταιμία, θυρεοειδίτιδα **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη Συχνές: αφυδάτωση **Διαταραχές του νεφρικού συστήματος** Πολύ συχνές: δυσουσία, δυσουσία, ζάλη, κεφαλαλγία Συχνές: περιφερική νευροπάθεια Όχι συχνές: αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** Όχι συχνές: εμβοές **Οφθαλμικές διαταραχές** Συχνές: ξηροφθαλμία, θαμπί όραση Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα **Καρδιακές διαταραχές** Συχνές: κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα **Αγγειακές διαταραχές** Πολύ συχνές: υπέρταση Συχνές: θρόμβωση^a **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** Πολύ συχνές: δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσταξη, υπερζωοτική συλλογή **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία Συχνές: κολίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροϊδες Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου^b, γλωσσοδυνία **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Συχνές: ηπατίτιδα **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμών-πτελμάτων/ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα^c, κνησμός Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών Όχι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος^d, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί Συχνές: αρθρίτιδα Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, συρίγγιο **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη Όχι συχνές: νεφρίτιδα **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Πολύ συχνές: κόπωση, πυρεξία, οίδημα Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος **Παρακλινικές εξετάσεις**^d Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υπασβεστιαία, υπομαγνησιαμία, υπονατρία, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπτάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεστιαία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερίνη, υπερνατρία, μειωμένο σωματικό βάρος Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. ^a Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλιακής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου ^b Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις ^c Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιόζουσα με ακμή δερματίτιδα, την τομοφυλογώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθηματώδες εξάνθημα, το θυλακικό εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. ^d Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχενάλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης ^e Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία, στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία και στο DTC σε ασθενείς ανθεκτικούς ή μη κατάλληλους για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφο 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4)** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 4 αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,8%) από τους ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη και εμφανίστηκε μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4)** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπερμυκριναιμική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER) και στη μελέτη DTC (COSMIC-311). **Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)** Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) ασθενείς, αντίστοιχα. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), αναφέρθηκε διάρροια στο 51% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (64/125). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 7,2%. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης και διακοπή σε 13/125 (10%) και 20/125 (16%) ασθενείς αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. **Συρίγγιο (βλ. παράγραφο 4.4)** Στη μελέτη

του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις συρίγγιων σε ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4) Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος 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 αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμός ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας \geq Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (βαθμός ≥ 3) ήταν 2,4% σε ασθενείς που έλαβαν cabozantinib (3/125). Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν 14 εβδομάδες. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4) Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR, CABOSUN, CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σε έναν ασθενή στη μελέτη DTC (COSMIC-311) και σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/487 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 προηγουμένως θεραπεία και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη στους ασθενείς με προχωρημένο RCC (η ALT αυξήθηκε κατά 3,6% και η AST αυξήθηκε κατά 3,3% στη μελέτη METEOR). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της βαθμού > 2 αύξησης της ALT ή της AST ήταν 10,1 μήνες (εύρος: 2 έως 106,6 εβδομάδες, n = 85). Στους ασθενείς με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με Βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη (n = 10) ή με νιβολουμάμπη (n = 10) μεμονωμένα ή και με τα δύο (n = 25), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού ≥ 2 σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Στη μελέτη DTC (COSMIC-311), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 2,4% (3/125), όλα τα συμβάντα Βαθμού 1-2, για κανένα από τα οποία δεν απαιτήθηκε τροποποίηση της θεραπείας. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους- κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Γαλλία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/002 CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/004 CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/006 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ

ΓΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

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

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

Τηλέφωνα φαρμακοπαράγνισης: 210 9843324, 210 9858930



MORE THAN MEDICINE

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

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



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



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά,
ΤΗΛ.: 210 6294600, FAX.: 2106294610

Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294629, e-mail: orders@lilly.gr, www.lilly.gr

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ στα κοινωνικά δίκτυα





Με υπευθυνότητα απέναντι στις ανάγκες των ασθενών.

Για περισσότερο από έναν αιώνα βρισκόμαστε στην πρώτη γραμμή της έρευνας, ανακαλύπτοντας φάρμακα, εμβόλια και καινοτόμες λύσεις υγείας που κάνουν τη διαφορά στη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων. Ακούμε τις ανάγκες των ασθενών και λειτουργούμε υπεύθυνα ώστε να διασφαλίζουμε πως οι θεραπείες μας είναι προσβάσιμες σε όσους τις χρειάζονται.

Δεσμευόμαστε ότι θα συνεχίσουμε να εργαζόμαστε για ένα υγιέστερο, φωτεινότερο μέλλον για όλους.





Χρησιμοποιούμε τη δύναμη επιστημών αιχμής για να σώζουμε και να βελτιώνουμε τις ζωές των ανθρώπων σε όλο τον κόσμο.

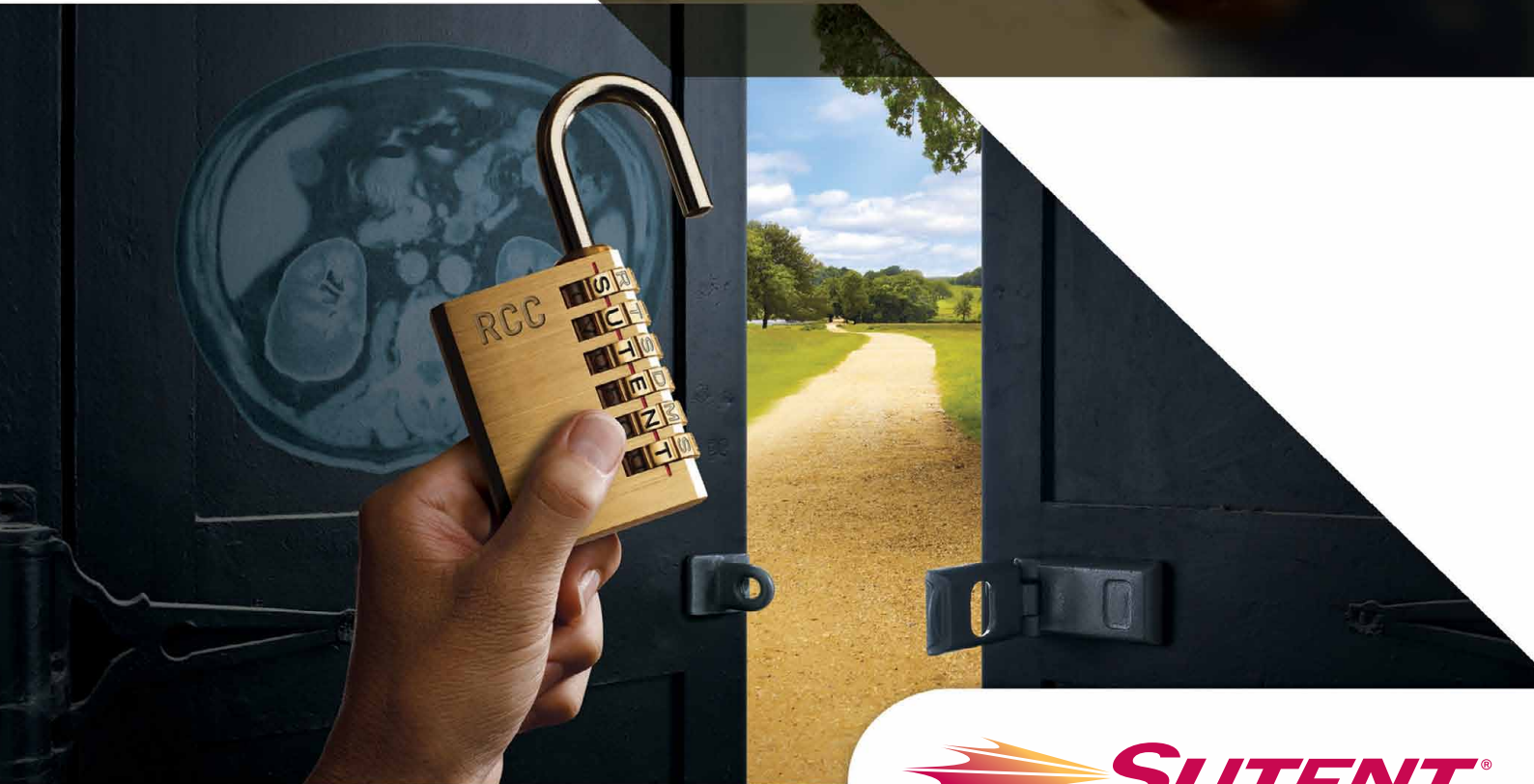
Για περισσότερο από έναν αιώνα βρισκόμαστε στην πρώτη γραμμή της έρευνας, ανακαλύπτοντας φάρμακα, εμβόλια και καινοτόμες λύσεις υγείας που κάνουν τη διαφορά στη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων. Ακούμε τις ανάγκες των ασθενών και λειτουργούμε υπεύθυνα ώστε να διασφαλίζουμε πως οι θεραπείες μας είναι προσβάσιμες σε όσους τις χρειάζονται.

Δεσμευόμαστε ότι θα συνεχίσουμε να εργαζόμαστε για ένα υγιέστερο, φωτεινότερο μέλλον για όλους.





Inlyta[®]
axitinib



SUTENT[®]
sunitinib malate

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 συμβουλευθείτε την
Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία.



PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

LORVIQWA[®] ▼

LORLATINIB



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 του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.



PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα,
Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία,
Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690



IBRANCE[®]
palbociclib

Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

στη θεραπευτική επιλογή ασθενών
με HR+/HER2- mBC¹

✓ Κλινική Αποτελεσματικότητα¹⁻⁴

✓ Δεδομένα Κλινικής Πρακτικής⁵⁻⁷

✓ Δεδομένα έκβασης από αναφορές ασθενών (PRO)^{8,9}

✓ Καθιερωμένο Προφίλ Ασφάλειας^{1-4,10,11}

✓ Ένας συνιστώμενος έλεγχος παρακολούθησης*¹

✓ Μία κάψουλα, μία φορά τη μέρα¹

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ & ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης

- σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία

Σε προ- ή περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με LHRH αγωνιστή.¹

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

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το Ibrance αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλασμάχορτο (St. John's Wort). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαίως επιλεγμένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη ασπαστική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT).¹

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

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

1. IBRANCE, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 07/2022. 2. Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. 3. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. 4. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 5. DeMichele et al. Breast Cancer Research (2021) 23:37. 6. Waller J, et al. J Glob Oncol. 2019 May;5: JG01800239 7. Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019 Feb; 43:22-7 8. Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-1054. 9. Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. 10. Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):419-430. 11. Verma S, et al. Oncologist. 2016;21:1165-1175.

Η συνημμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

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



PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

IBRANCE (ralbociclib) ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 75 mg, 100 mg και 125 mg

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλοσαμόχορτο (St. John's Wort). **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωθηκεκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών με χορήγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του ralbociclib με τη φουλβεστράντη σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH. **Κρίσιμη σπλαγγχνική νόσος.** Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ralbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγγχνική νόσο. **Αιματολογικές διαταραχές.** Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). **Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα.** Μπορεί να παρουσιαστεί βαριάς μορφής, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. υποξία, βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται. Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ILD ή πνευμονίτιδα. **Λοιμώξεις.** Καθώς το IBRANCE έχει μυελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς για λοιμώξεις. Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιονδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Νεφρική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4.** Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ralbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξηθεί (μετά από 3 – 5 ημπεριόδους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η συγχωρήση επαγωγών του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο ralbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του ralbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήση του ralbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A. **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους.** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE. **Λακτόζη.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Περίληψη του προφίλ ασφάλειας.** Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν ralbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ralbociclib σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του ralbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη οσπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT). Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Παρακάτω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαίοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με ralbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 14,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). **Προτιμώμενος όρος (PT) Πολύ συχνές:** Λοιμώξεις^a, ουδετεροπενία^a, λευκοπενία^b, αναιμία^c, θρομβοπενία^d, μειωμένη όρεξη, στοματίτιδα^e, ναύση, διάρροια, έμετος, εξάνθημα^f, αλωπεκία, ξηροδερμία, κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, ALT αυξημένη, AST αυξημένη. **Συχνές:** Εμπύρετη ουδετεροπενία, δυσγαστρία, όραση θамπή, δακρύρροια αυξημένη, ξηροφθαλμία, επίσπαση, ILD/πνευμονίτιδα^g. **Όχι συχνές:** Δερματικός ερυθρηματώδης λύκος^h. ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= οσπαρτική αμινοτρανσφεράση, ILD=διάμεση πνευμονοπάθεια, N/n = αριθμός ασθενών. N/A=δεν εφαρμόζεται. **Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά.** ^a Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1. ^b Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις». ^c Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος. ^d Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. ^e Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος. ^f Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος. ^g Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλιτίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα. ^h Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησιώδες εξάνθημα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος. ^h Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Τυποποιημένου Ερωτήματος MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια).

Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαίοποιημένων μελετών (N = 872).

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

WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=οσπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/Ι=δεν ισχύει. Σημείωση: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE. * λετροζόλη ή φουλβεστράντη. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν ralbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ.: +30 210 6785800. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, Κτήριο Στεφανή, 2^{ος} Όροφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ.: +357 22 817690. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1147/001, 003, 005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/2022. **75 MG BT X 21 CAPS, 100 MG BT X 21 CAPS, 125 MG BT X 21 CAPS: ΛΙΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ - ΕΛΛΑΔΑ:** Α.Τ.: 2.818,72 €, Ν.Τ.: 2.332,58 €.

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ - ΚΥΠΡΟΣ: Α.Τ.: 2.764,36 €.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΤΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟ.



Για τις ασθενείς σας με
gBRCA-mut HER2- a/mBC:

◆ τεκμηριωμένα
αποτελεσματικότερο
της χημειοθεραπείας¹

◆ **ο μόνος PARP-i***
χορηγούμενος 1 φορά την μέρα.²⁻⁵



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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ & ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ¹

Το Talzenna, 1mg μία φορά ημερησίως από του στόματος, ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του HER2 αρνητικού, τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2 της γαμετικής σειράς. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με μια ανθρακυκλίνη ή/και ταξάνη στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο θεραπείας, ή για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, εκτός εάν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις θεραπείες. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR+) θα πρέπει να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με βάση την ενδοκρινική θεραπεία ή να έχουν κριθεί ακατάλληλοι για θεραπεία με βάση την ενδοκρινική θεραπεία.

Για το πλήρες κείμενο της δοσολογίας και του τρόπου χορήγησης συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που ακολουθεί.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ¹:

Το Talzenna αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Οι πιο συχνές (≥ 25%) ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ταλαζοπαρίμητη σε αυτές τις κλινικές μελέτες ήταν η κόπωση (57,1%), η αναιμία (49,6%), η ναυτία (44,3%), η ουδετεροπενία (30,2%), η θρομβοπενία (29,6%) και η κεφαλαλγία (26,5%). Οι πιο συχνές (≥ 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 της ταλαζοπαρίμητης ήταν η αναιμία (35,2%), η ουδετεροπενία (17,4%) και η θρομβοπενία (16,8%).

*Για τη θεραπεία ασθενών με gBRCA-mut HER2- a/mBC

a/mBC = τοπικά προχωρημένος/μεταστατικός καρκίνος του μαστού, gBRCA-mut = μεταλλάξεις στο γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού της γαμετικής σειράς, HER2- = αρνητικός στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, HER2 = υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, PARP-I = αναστολέας πολυμεράσης της πολυ-αδενό διφωσφορικής ριβόζης, BRCA1/2 = γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού.

1. Talzenna, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 12/2021. (Πρόσβαση Νοέμβριος 2022)
2. <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/atccodes/101xk> (Πρόσβαση Νοέμβριος 2022)
3. Lynparza, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 10/2022 (Πρόσβαση Νοέμβριος 2022)
4. Rubraca, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 11/2021 (Πρόσβαση Νοέμβριος 2022)
5. Zejula, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 08/2022 (Πρόσβαση Νοέμβριος 2022)

Η συντετμημένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

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



PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

TALZENNA

Ταλαζοπαρίμπη

ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 0,25 MG & 1 MG

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Θηλασμός.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ: **Μυελοκαταστολή:** Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη έχουν αναφερθεί περιστατικά μυελοκαταστολής όπως αναιμία, λευκοπενία/ουδετεροπενία ή/και θρομβοπενία. Δεν θα πρέπει να ξεκινά η λήψη ταλαζοπαρίμπης μέχρι οι ασθενείς να έχουν αναρρώσει από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη θεραπεία (≤ βαθμού 1). Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων, καθώς και των σημείων και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αναιμία, λευκοπενία/ουδετεροπενία ή/και θρομβοπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταλαζοπαρίμπη. Σε περίπτωση που εμφανιστούν τέτοια συμβάντα, συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (μειώσεις ή προσωρινή διακοπή). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί υποστηρικτική φροντίδα με ή χωρίς μεταγγίσεις αίματος ή/και αιμοπεταλίων ή/και χορήγηση παραγόντων διέγερσης αιμοκυττάρων, όπως αρμόζει. **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελοειδής λευχαιμία:** Σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ-αδενο διφωσφορικής ριβόζης [poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP], συμπεριλαμβανομένης της ταλαζοπαρίμπης έχουν αναφερθεί περιστατικά με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ). Συνολικά, ΜΔΣ/ΟΜΛ έχει αναφερθεί σε < 1% των ασθενών με συμπαγείς όγκους που έλαβαν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη σε κλινικές μελέτες. Στους ενδεχόμενους παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση περιφερικού αίματος και σε έναν in vitro προσδιορισμό μικροπυρήνων μυελού των οστών σε αρουραίους, αλλά δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε προσδιορισμό Ames, και μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες όσο ή για όσο λαμβάνουν Talzenna και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη έναρξη της θεραπείας. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Talzenna, καθώς και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι η χρήση ορμονικής αντισύλληψης δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο μη ορμονικές και συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης. Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία ή έγκυες συντρόφους θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και μετά από εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Talzenna και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: **Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:** Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Talzenna βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 494 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ταλαζοπαρίμπη σε δόση 1 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες για συμπαγείς όγκους, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 286 ασθενείς με HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη BRCA (gBRCAm) της γαμετικής σειράς, από μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 και 83 ασθενείς από μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη BRCA της γαμετικής σειράς. Οι πιο συχνές (≥ 25%) ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ταλαζοπαρίμπη σε αυτές τις κλινικές μελέτες ήταν η κόπωση (57,1%), η αναιμία (49,6%), η ναυτία (44,3%), η ουδετεροπενία (30,2%), η θρομβοπενία (29,6%) και η κεφαλαλγία (26,5%). Οι πιο συχνές (≥ 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 της ταλαζοπαρίμπης ήταν η αναιμία (35,2%), η ουδετεροπενία (17,4%) και η θρομβοπενία (16,8%). Τροποποιήσεις της δόσης (μειώσεις ή προσωρινές διακοπές της δόσης) λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκαν στο 62,3% των ασθενών που έλαβαν Talzenna. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης ήταν η αναιμία (33,0%), η ουδετεροπενία (15,8%) και η θρομβοπενία (13,4%). Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκε στο 3,6% των ασθενών που έλαβαν Talzenna. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 5,4 μήνες (εύρος 0,03–61,1). **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Θρομβοπενία^a, Αναιμία^b, Ουδετεροπενία^a, Λευκοπενία^d, Συχνές: Λεμφοπενία^c, Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη, Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Πολύ συχνές: Ζάλη, Κεφαλαλγία, Συχνές: Δυσγευσία, Διαταραχές του γαστρεντερικού: Πολύ συχνές: Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος^{στ}, Συχνές: Στοματίτιδα, Δυσπεψία, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Πολύ συχνές: Αλωπεκία^ζ, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Πολύ συχνές: Κόπωση^η. ^a Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της θρομβοπενίας και του μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων. ^b Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της αναιμίας, του μειωμένου αιματοκρίτη και της μειωμένης αιμοσφαιρίνης. ^c Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της ουδετεροπενίας και του μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων. ^d Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της λευκοπενίας και του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. ^e Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους του μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων και της λεμφοπενίας. ^{στ} Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους του κοιλιακού άλγους, του άλγους άνω κοιλιακής χώρας, της κοιλιακής δυσφορίας και του άλγους κάτω κοιλιακής χώρας. ^ζ Για την ταλαζοπαρίμπη, βαθμού 1 είναι 21% και βαθμού 2 είναι 2%. ^η Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της κόπωσης και της εξασθένισης. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** **Μυελοκαταστολή:** Οι σχετιζόμενες με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αναιμία, η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία αναφέρονταν πολύ συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη 1 mg/ημέρα. Τα ποσοστά των σχετιζόμενων με μυελοκαταστολή συμβάντων βαθμού 3 και βαθμού 4 που αναφέρθηκαν ήταν: για την αναιμία 34,8% και 0,4%, για την ουδετεροπενία 15,6% και 1,8% και για τη θρομβοπενία 12,8% και 4,0%, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω σχετιζόμενων με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητων ενεργειών. Σχετιζόμενα με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης αναφέρθηκαν έως και στο 30% περίπου των ασθενών του πληθυσμού που λάμβανε δόση ταλαζοπαρίμπης 1 mg/ημέρα, ενώ ανεπιθύμητα συμβάντα που συσχετίστηκαν με οριστική διακοπή του φαρμάκου της μελέτης αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

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

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

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles, Βέλγιο.

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, Κτήριο Στεφανή, 2ος Όροφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 817690.

ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ)

ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: TALZENNA CAPS 0.25MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια: EU/1/19/1377/001, TALZENNA CAPS 1.MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια: EU/1/19/1377/005.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 12/2021.

ΛΙΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ – ΕΛΛΑΔΑ: CAPS 0.25MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια: Λ.Τ.: 1.825,54€, Ν.Τ.: 1.492,49 €, CAPS 1.MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια: Λ.Τ.: 5.384,14€, Ν.Τ.: 4.477,39 €.

ΛΙΑΝΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ – ΚΥΠΡΟΣ: CAPS 0.25MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια, CAPS 1.MG/CAP Φιάλη (HDPE) x 30 καψάκια: Οι τιμές αναμένονται αμέσως μετά την κατάθεση & ολοκλήρωση των διαδικασιών έγκρισης τιμής

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.





105, Alexandras Ave, 114 75, Athens, Greece

T&F: +30 210 6457971

E-mail: fco@hesmo.gr, hesmo@otenet.gr

www.hesmo.gr



105, Alexandras Ave, 114 75, Athens, Greece

T&F: +30 210 6457971

E-mail: hesmo@otenet.gr, fco@hesmo.gr

www.hesmo.gr