



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

14⁰ ΕΤΟΣ

Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Έρευνας και Θεραπείας της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ:

- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General Hospital
- Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας – Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, Metropolitan Hospital

© 2021 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

11-12
Ιουνίου
2021

Ξενοδοχείο

Athenaeum

Intercontinental

ΑΘΗΝΑ

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

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Vectibix®

panitumumab



Τρόπος Διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Λιανική τιμή: VECTIBIX C/S.SOL.IN 100MG/5ML VIAL BT x 1 VIAL x 5 ML: 372.35 €
VECTIBIX C/S.SOL.IN 400MG/20ML VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML: 1423.46 €

GR-VBX-0521-00001

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

Αναφέρετε κάθε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα
αναφοράς στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενέργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
(ΕΟΦ) Τηλ: 2132040380, Fax 2106549565, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας διαθεσίμη
και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: www.eof.gr για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή
εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 2103447000.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

AMGEN®

AMGEN HELLAS ΕΠΕ
Αγ. Κωνσταντίνου 59-61
Green Plaza, κτίριο Γ
15 124 Μαρούσι

Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050
Email: info@amgen.gr, www.amgen.gr

Οργανωτική και Επιστημονική Επιτροπή

Οργανωτική Επιτροπή

- Χ. Δερβένης
- Π. Παπακώστας
- Ε. Σαμαντάς

Επιστημονική Επιτροπή

- | | |
|--------------------|-------------------|
| Α. Αθανασιάδης | Α. Κωτσάκης |
| Ν. Ανδρουλάκης | Ε. Λινάρδου |
| Γ. Αραβαντινός | Β. Μπαρμπούνης |
| Α. Αρδαβάνης | Δ. Μπαφαλούκος |
| Χ. Αυγερινού | Τ. Μηλίδας |
| Ε. Βασίλη | Ι. Μπίνας |
| Α. Βασιιάς | Κ. Μπίρμπας |
| Ε. Γαλάνη | Γ. Μπονάτσος |
| Α. Δημόπουλος | Γ. Οικονομόπουλος |
| Μ. Δρίζου | Ι. Πασσάς |
| Ι. Ελευσινιώτης | Δ. Πεκτασίδης |
| Ν. Ζήρας | Ι. Σίδερης |
| Δ. Θεοδώρου | Γ. Σωτηρόπουλος |
| Ι. Κακλαμάνος | Κ. Τούτουζας |
| Ν. Κεντεποζίδης | Χ. Τριαντοπούλου |
| Γ. Κλούβας | Μ. Τριχάς |
| Α. Κολλάς | Γ. Φούντζηλας |
| Ε. Κοσμάς | Ε. Χατζηθεόκλητος |
| Χ. Κοσμάς | Χ. Χριστοδούλου |
| Μ. Κωνσταντουλάκης | Α. Χριστοπούλου |



PecFent[®]

ΡΙΝΙΚΟ ΕΚΝΕΦΩΜΑ ΚΙΤΡΙΚΗΣ ΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗΣ

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

Kyowa KIRIN

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

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ:

anaBIOsis
pharmaceuticals

Αθήνα: Παράπλευρος Α. Κύμης 3-7,
ΤΚ 14122 Νέο Ηράκλειο Αττικής
τηλ: 210 271 1020, fax: 210 271 2001
Θεσ/νίκη: 9^ο χλμ. Θεσ/νίκης - Μουδανιών, 55535 Θεσ/νίκη,
τηλ: 2310 489360, fax: 2310 489396
email: info@anabiosis.gr • site: www.anabiosis.gr



Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Εταιρεία μας σας καλωσορίζει και φέτος στο Συνεδριό μας, που είναι αφιερωμένο στα σύγχρονα δεδομένα, στη στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου και την ανοσοθεραπεία.

Η φετινή μας συνάντηση έχει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού έχουμε περισσότερο από ένα χρόνο ζήσει με την πανδημία, που έχει αλλάξει διεθνώς τόσο το πλαίσιο άσκησης της ιατρικής όσο και τους όρους που διεξάγεται η έρευνα και που θα επηρεάσει την πορεία της επιστήμης μας στο μέλλον.

Η τεχνολογία των εμβολίων θα επηρεάσει την κατανόηση και τις θεραπευτικές μας προσεγγίσεις, ιδιαίτερα στο πεδίο του δικού μας ενδιαφέροντος.

Η γνώση συσσωρεύεται αλλά και διαδίδεται με μεγάλη ταχύτητα. Γίνονται εντυπωσιακά βήματα στην κατεύθυνση των γονιδιακών υπογραφών που οδηγεί σε στοχευμένες θεραπείες, τόσο ογκολογικές όσο και χειρουργικές. Βρισκόμαστε κοντά στην κατανόηση της ανοσολογικής απάντησης στον καρκίνο και της δυνατότητας ανοσοχειρισμών.

Η Ιατρική της Ακρίβειας (precision medicine) θα οδηγήσει την ιατρική πρακτική τις επόμενες δεκαετίες. Αυτή ακριβώς τη νέα εποχή θα προσπαθήσουμε να ανιχνεύσουμε στη φετινή μας συνάντηση.

Θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλους τους ομιλητές αλλά και όλους τους συμμετέχοντες για τη διάθεσή τους να συνεισφέρουν με τις γνώσεις τους και αυτή τη χρονιά και ελπίζουμε τόσο στην καλύτερη κατανόηση των νέων ευκαιριών, όσο και στην εκπαίδευση των νεότερων συναδέλφων, χειρουργών και ογκολόγων.

Χρήστος Δερβένης

Παύλος Παπακώστας

Επαμεινώνδας Σαμαντάς



ZARZIO

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προωθείται από την εταιρεία:



DEMO ΑΒΕΕ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

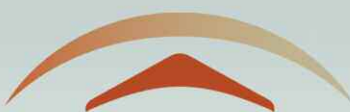
SANDOZ A Novartis
Division

KAK: Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Πρόγραμμα

Παρασκευή **11 Ιουνίου** 2021

15:00-16:20	Καρκίνος Παγκρέατος Συντονιστές: Χ. Δερβένης, Μ. Κωνσταντουλάκης, Α. Κωτσάκης	
15.00 - 15.20	Αλγόριθμος στην τοπικά προχωρημένη και οριακά εξαιρεσιμη νόσο	Γ. Οικονομόπουλος
15.20 - 15.50	Νέα φάρμακα και στόχευση στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου. (Nal-Iri, PARP inh, etc)	Μ. Καραμούζης
15.50 - 16.05	Παρουσίαση περιστατικού - Ολιγομεταστατική νόσος	Τ. Μπηλίδας
16.05 - 16.20	Υπάρχουν δεδομένα για χειρουργική αντιμετώπιση και πότε;	Ι. Πασσάς
	Σχολιαστές: Κ. Μπίρμπας, Μ. Νικολάου, Ι. Σίδερης, Γ. Σταμούλης	
16:20-18:30	Καρκίνος Μαστού Συντονιστές: Β. Βενιζέλος, Γ. Φούντζηλας, Χ. Χριστοδούλου	
16.20 - 16.40	Διαχείριση της μασχάλης στον πρώιμο καρκίνο του μαστού	Δ. Χρυσικός
16.40 - 17.00	Μοριακές υπογραφές: Η αξία τους στην επικουρική θεραπεία. Διαφοροποίηση στην προ- και μετεμνηνοπαυσιακή γυναίκα	Δ. Τρυφωνόπουλος
	<i>Συνεχώς εξελισσόμενο θεραπευτικό πεδίο στην πρώιμη και μεταστατική νόσο:</i>	
17.00 - 17.20	Ορμονοθετική νόσος (CDK 4/6 inh, PIK3CA inh)	Α. Χριστοπούλου
17.20 - 17.40	Her-2 θετική νόσος	Ν. Σπάθας
17.40 - 18.00	Τριπλά αρνητική νόσος (Ανοσοθεραπεία, BRCA status, PARP inh)	Ε. Γαλάνη
18.00 - 18.30	Παρουσίαση περιστατικού	Γ. Κλούβας
	Σχολιαστές: Α. Μπούτης, Χ. Πανόπουλος, Μ. Σταθουλοπούλου, Ν. Τσουκαλάς	
18:30-18:50	Διάλειμμα καφέ	
18:50-20:10	Γυναικολογικός Καρκίνος Συντονιστές : Α. Δημόπουλος, Χ. Κοσμάς, Γ. Κουμάκης	
18.50 - 19.10	Καρκίνος του ενδομητρίου. Θεραπεία βάσει των μοριακών δεικτών (PDL- 1,MSI)	Ι. Μπίνας
19.10 - 19.40	PARP inhibitors στην 1 ^η γραμμή Θεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών. Απομακρυνόμαστε από τους βιοδείκτες;	Μ. Θεοχάρης
19.40 - 20.10	Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην τοπική νόσο και στην εντοπισμένη υποτροπή	Π. Σκάρλος
20:10-21:00	Εναρκτήρια ομιλία Συντονιστές: Π. Παπακώστας, Ε. Σαμαντάς	
	Προκλήσεις στην Ογκολογία στην εποχή του COVID-19.	Ι. Μπουκοβίνας



CYRAMZA[®]

(ramucirumab)

TAKE ACTION



GASTRIC



NSCLC



CRC



HCC



TRAINED TO MAKE
A DIFFERENCE
ABLE TO MAKE
AN IMPACT

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

CYRAMZA/ADV10-2019 CONVEY



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610
info@lilly.gr www.lilly.gr

Σάββατο 12 Ιουνίου

2021

09:00-11:20	Καρκίνος Ουροποιητικού Συντονιστές: Χ. Ανδρεάδης, Α. Αρδαβάνης, Γ. Παπαδόπουλος	
09.00 - 09.30	Κριτήρια θεραπευτικών επιλογών για την 1 ^η και 2 ^η γραμμή θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου νεφρού	Ε. Λιανός <i>Sponsored</i>  IPSEN Innovation for patient care
09.30 - 10.00	Συνδυασμοί ανοσοθεραπείας στην 1 ^η γραμμή του καρκίνου του νεφρού. Ποιος και για ποιους;	Κ. Κουτσούκος <i>Sponsored</i>  Bristol Myers Squibb
10.00- 10.30	Ενσωματώνοντας την ανοσοθεραπεία στην κλινική πρακτική της αντιμετώπισης του μεταστατικού ουροθηλιακού καρκίνου	Β. Μποζινέλου
10.30 - 10.50	Νεότερες διαθέσιμες επιλογές στη βιοχημική υποτροπή στον μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη	Α. Νικολαΐδη
10.50 - 11.20	Μεταστατικός καρκίνος του προστάτου: Πώς μπορεί να αλλάξει το πρότυπο θεραπείας στους BRCAm ασθενείς;	Μ. Λιόντος <i>Sponsored</i>  MSD INVENTING FOR LIFE
11:20-11:50	Μελάνωμα Συντονιστές: Ε. Γκόγκα, Δ. Πεκτασίδης	
	Αλγόριθμος θεραπείας της μεταστατικής νόσου	Δ. Μπαφαλούκος
11:50-12:20	Καρκίνος Κεφαλής Τραχήλου Συντονιστές: Ι. Γιωτάκης, Α. Ψυρρή	
	Η ανοσοθεραπεία στην 1 ^η γραμμή θεραπείας. Πώς διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος;	Η. Αθανασιάδης
12:20-12:40	Διάλειμμα καφέ	
12:40 - 13:20	Καρκίνος Ανώτερου Πεπτικού Συντονιστές: Δ. Θεοδώρου, Α. Μαχαίρας, Π. Παπακώστας	
12.40 - 13.00	Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του οισοφάγου	Α. Κολλάς
13.00 - 13.20	Η θέση των στοχευτικών παραγόντων και της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου	Χ. Αυγερινού
13:20 - 14:20	Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος Συντονιστές: Κ. Θωμόπουλος, Ε. Σαμαντάς	
13.20 - 13.50	Επεμβατικές θεραπείες στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο στα πρώιμα στάδια.	Γ. Παπαγεωργίου
13.50 - 14.20	Unlocking the new era in HCC treatment	Α. Vogel <i>Sponsored</i>  Roche
14:20 - 15:00	Μεσημβρινή Διακοπή	
15:00 - 15:50	Νευροενδοκρινείς Όγκοι του Γαστρεντερικού Συντονιστές: Χ. Καλόφωτος, Β. Μπαρμπούνης	
15.00 - 15.30	Πώς τροποποιείται η αντιμετώπιση ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης;	Α. Κουμαριανού
15.30 - 15.50	Τοπικοπεριοχικές θεραπείες	Ν. Πτώχης



 **ZIEX-TENZO[®]**
pegfilgrastim

ZIEX_ADV_002_July/2020 GR2007107007

Lectus adv.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό
συμπληρωματική παρακολούθηση

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών
του Προϊόντος που διατίθεται
από την εταιρεία

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

SANDOZ A Novartis
Division

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

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz division
Φραγκοκκλησιάς 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655



15:50 - 17:30

Καρκίνος Παχέος Εντέρου

Συντονιστές: **Ν. Ανδρουλάκης, Π. Παπακώστας, Κ.Τούτουζας**

15.50 - 16.20

Στοχευτικές θεραπείες πέραν του RAS στη μεταστατική νόσο (Ανοσοθεραπεία, BRAF, Her-2 etc)

Α. Στριμπάκος

16.20 - 16.40

Πλήρης προεγχειρητική (Total neoadjuvant) ΧΜΘ-ΑΚΘ στον καρκίνο του ορθού. Υπερέχει της κλασσικής στρατηγικής και πότε;

Θ. Μακατσώρης

Ολιγομεταστατική νόσος:

16.40 - 16.55

Ο ρόλος της τοπικής θεραπείας

Δ. Κορκολής

16.55 - 17.10

Ο ρόλος της συστηματικής θεραπείας (επικουρική vs προ-εγχειρητική)

Γ. Παπαζοΐνης

17.10 - 17.30

Παρουσίαση περιστατικού

Ε. Κλούβα

Σχολιαστές:

Α. Αθανασιάδης, Α. Βισβίκης, Ν. Βολακάκης, Δ. Δαυίδης, Δ. Λιναρδούτσος, Φ. Ματσιακού

17:30 - 17:50

Διάλειμμα καφέ

17:50 - 20:15

Καρκίνος Πνεύμονα

Συντονιστές: **Ε. Λινάρδου, Ι. Μούντζιος, Ε. Σαμαντάς**

17.50 - 18.10

Εισαγωγή της ανοσοθεραπείας και των στοχευτικών παραγόντων στην επικουρική και νεοεπικουρική θεραπεία του ΜΜΚΠ

Ε. Σαρρής

18.10 - 18.40

Ο διπλός αποκλεισμός στην 1^η γραμμή θεραπείας του ΜΜΚΠ

Α. Γρίβας

Sponsored  Bristol Myers Squibb

18.40 - 19.10

Θεραπευτικός αλγόριθμος για τους ασθενείς με ALK αντιμετάθεση

Μ. Δρίζου

Sponsored  Pfizer

19.10 - 19.25

SCLC: Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία της εκτεταμένης νόσου

Σ. Γκούρα

19.25 - 19.55

Παρουσίαση περιστατικού: Ολιγομεταστατική νόσος - συστηματική και τοπική αντιμετώπιση

Ε. Βασιλή

19.55 - 20.15

Διάρκεια ανοσοθεραπείας. Σταθμός τα 2 έτη; Παρουσίαση περιστατικού

Α. Βασισιάς

Σχολιαστές:

Σ. Αγγελάκη, Ν. Κεντεποζίδης, Ν. Κουφός, Ε. Μπερούκας, Μ. Τριχάς

20:15 - 21:00

Διάλεξη

Συντονιστές: **Β. Γεωργούλιας, Γ. Νασιούλας**

Ο ρόλος του NGS και του TMB στη διαχείριση του καρκίνου **Ζ. Σαριδάκη**



pelgraz®

pegfilgrastim

W M **WinMedica**
Serving Health for Life

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

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

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

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

accord

The Evolution of Generics

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



Ομιλητές

Arndt Vogel	Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany
Αγγελάκη Σοφία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Αθανασιάδης Ηλίας	Ογκολόγος-Παθολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, NORTHWESTERN UNIVERSITY, Η.Π.Α.
Αθανασιάδης Αθανάσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Τμήμα Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν. Λάρισα
Ανδρεάδης Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Ανδρουλάκης Νικόλαος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο»
Αρδαβάνης Αλέξανδρος	Παθολόγος-Ογκολόγος, MD, PhD, Διευθυντής-Επιστημονικός Υπεύθυνος Α' Παθολογικού-Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Αυγερινού Χρυσάνθη	Παθολόγος - Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General
Βασίλη Έντβιν	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan Hospital
Βασιιάς Αντώνιος	MD, Msc, Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Βενιζέλος Βασίλειος	Διευθυντής Μονάδας Μαστού, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Μαστού, Metropolitan Hospital
Βισβίκης Αναστάσιος	Επιμελητής Β', Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Βολακάκης Νικόλαος	Επικουρικός Ιατρός, Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Γαλάνη Ελένη	MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Β' Ογκολογικής κλινικής Metropolitan Hospital
Γεωργούλιας Βασίλειος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Γιωτάκης Ιωάννης	Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Α' Ω.Ρ.Λ., Κλινικής Χειρουργικής Κεφαλής & Τραχήλου Metropolitan General
Γκόγκα Έλενα	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Γκούρα Στεφανία	Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
Γρίβας Ανάστασιος	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α., «Ο Άγιος Σάββας»



CABOMETYX® + NIVOLUMAB

Take control with
the TKI+CPI combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

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



IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: ipsenepe@ipsen.com

<http://www.ipsen.gr>

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

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
+ **NIVOLUMAB**

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

NOW EMA APPROVED

9 CABO-A/MAY 2021



Δαυίδης Δημήτριος	Χειρουργός, Διευθυντής, Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος Χοληφόρων Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Δερβένης Χρήστος	Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας & Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Δημόπουλος Αθανάσιος	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Venia Docendi Πανεπιστημίου Βιέννης, Δ/ντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Δρίζου Μαρία	Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Θεοδώρου Δημήτριος	Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Θεοχάρη Μαρία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Θωμόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Δ/ντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών
Καλόφωνος Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Π.Γ.Ν. Πατρών, Διευθυντής Μονάδος Παθολογικής Ογκολογίας, Ολύμπιον Θεραπευτήριο, Γενική Κλινική Πατρών
Καραμούζης Μιχαήλ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Κεντεποζίδης Νικόλαος	MD, PhD, MSc, Διευθυντής Metropolitan General, 251 Γεν. Νοσ. Αεροπορίας
Κλούβα Ευαγγελία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Κλούβας Γεώργιος	Παθολόγος Ογκολόγος. Αναπ. Διευθυντής Β' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Κολλάς Αριστομένης	Παθολόγος Ογκολόγος, Metropolitan General Hospital
Κορκολής Δημήτριος	Χειρουργός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Άγιος Σάββας"
Κοσμάς Χρήστος	M.D., Διευθυντής-Επιστημονικός Υπεύθυνος, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική & Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο "Μεταξά", Πειραιάς
Κουμάκης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Β' Παθολογική Κλινική, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Κουμαριανού Άννα	MD, PhD, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Παθολόγος-Ογκολόγος, Αιματολογική-Ογκολογική Μονάδα, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Α. «Αττικών»

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με νιγιστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με νιγιστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινιβή. Έκδοχα με νιγιστή 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 φαρμακικά 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 τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC), - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδοέκκριση ή πτυχή πρόγνωσης (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη, 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 σαρφαρενίμνη. 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 (καβοζαντινιβή) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινιβή) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιβαρυνθεί πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη στην πρώτη γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη που χορηγείται ενδοεμβλυσία είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολομυμπίτη 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 νιβολομυμπίτης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομυμπίτης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολομυμπίτη). 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 εμφανιστούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομείνουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίησης θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δύσκολο 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 Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές 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 Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές 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, διακοψίτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη. **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 νιβολομυμπίτη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤1. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομυμπίτης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολομυμπίτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομυμπίτης. **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 νιβολομυμπίτη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομυμπίτης). **Σημείωση:** Οι Βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοσης 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυρά αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικό πληθυσμό. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινιβή σε ηλικιωμένους (≥ 65 έτη). **Φύλο.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινιβή πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινιβή δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινιβή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικό πληθυσμό.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καβοζαντινιβή σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. 4.3 **Αντενδείξεις.** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν χωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογήσει ολόκληρα τον ασθενή στις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γεννιούνται έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβανομένων υπασθεσιαιμίας, υποκαλιαιμίας, θρομβοπενίας, υπέρτασης, σύνδρομο ερυθροδυσαισθασίας παλαμών-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κολικοί άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). **Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινιβή (βλ. Παράγραφο 4.2):** Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μείωσης και διακοπής της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μείωσεις 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, μείωσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινιβή χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομυμπίτη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινιβή λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαιτήθηκαν δύο μείωσεις 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 συστημική θεραπεία, οι μείωσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινιβή στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μείωσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38

Κουτσούκος Κωνσταντίνος	Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεργάτης Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου
Κουφός Νικόλαος	MD, ECFMG, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος Μονάδας Επεμβατικής Πνευμονολογίας Metropolitan Hospital
Κωνσταντουλάκης Μανούσος	Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Α' Προπαιδευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Κωτσάκης Αθανάσιος	Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
Λιανός Ευάγγελος	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Γ.Α.Ν.Π. "Μεταξά"
Λινάρδου Έλενα	MD, PhD, Διδάκτωρ Imperial College London, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Λιναρδούτσος Δημήτριος	Γενικός Χειρουργός, Επιμελητής Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Κλινικής, Metropolitan General
Λιόντος Μιχαήλ	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Μακατσώρης Θωμάς	Αναπληρωτής Καθηγητής, Παθολογίας - Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν.Π.
Ματσιάκου Φωτεινή	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Ογκολογική Μονάδα «Ιπποκράτειο Αθηνών»
Μαχαίρας Αναστάσιος	Ομ. καθηγητής ΕΚΠΑ, Διευθυντής 4ης Χειρουργικής κλινικής Metropolitan General
Μούντζιος Ιωάννης	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Δ' Ογκολογικό Τμήμα και Μονάδα Κλινικών Μελετών, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
Μπαρμπούνης Βασίλειος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Μπαφαλούκος Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan», Ομότιμος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δ.Α.
Μπερούκας Ερνέστος	M.D., PhD, Ογκολόγος Ακτινοθεραπευτής, Αν. Διευθυντής Τμήματος Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Μπηλίδας Τρύφωνας	Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Μπίνας Ιωάννης	Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Ογκολογικής Κλινικής, Θεραπευτήριο Metropolitan

ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. **Ηπατοεξιδρόση**. Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη (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 καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 νιλολουμάμπη). Η καρβοζαντινίβη 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 ενγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική ενγκεφαλοπάθεια**. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική ενγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καρβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καρβοζαντινίβη 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 ενγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας. **Διαρροίες και συρίγγια**. Σοβαρές ΓΕ διαρροίες και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκλκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστέρηση ή απέλκυση τουλάσιμα) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διαρροών και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. **Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές**. Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με ανιμετική, αντιδιαρροϊκά ή ανόδινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα**. Με την καρβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε τυλίας φλεβική θρόμβωση με καρβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό τυλίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυλίας φλεβικής θρόμβωσης. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. **Αιμορραγία**. Με την καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καρβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κίρρων, τυλίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιοστατευτικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κιρσούς με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιλολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί**. Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία**. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία ή μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπετάλιων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυματισμών**. Με την καρβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραύματος. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση**. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης πρέπει να γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπέρτασης κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεονέκρωση**. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καρβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφονικά. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πτελμάτων**. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πτελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει εφ' όσον η έναρξη της καρβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία**. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης ενγκεφαλοπάθειας**. Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης ενγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοζαντινίβη. 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 καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με PRES. **Επιμυϊκό του διαστήματος QT**. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέτιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς**. Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοεισμό ή υπερθυρεοεισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων**. Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υπονατρίαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβης θα πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4**. Η καρβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης**. Η καρβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικιτρινικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοπούντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρόνιζομένων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προσδιορισθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεξοφενιδίνη, αλοικρινήνη, αμπρεσιαντίνη, ετεζιλικά διβαγταντίνη, διοζίνη, κοχλίκνη, μαροβόρνη, ποσακονάλη, ρανολαζίνη, σαζασιπρίνη, σταγυλίνη,



Μπίρμπας Κωνσταντίνος	Καθηγητής Χειρουργικής Ε.Κ.Π.Α.
Μποζιονέλου Βασιλική	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου
Μπουκοβίνας Ιωάννης	MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδος, Βιοκλινική Θεσσαλονίκης
Μπούτης Αναστάσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Νασιούλας Γεώργιος	PhD, Επιστημονικός Διευθυντής GeneKor I.A.E
Νικολαΐδη Αδαμαντία	Παθολόγος - Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική, "Μητέρα"
Οικονομόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος Ογκολόγος MSc, Επιμελητής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Νικολάου Μιχαήλ	MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Πανόπουλος Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική» Αθηνών
Παπαγεωργίου Γεώργιος	Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας, Metropolitan Hospital
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α' Ογκολογική Κλινική, "Ερρίκος Ντυνάν" Hospital Center
Παπακώστας Παύλος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General
Παπαξοΐνης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Πασσάς Ιωάννης	Χειρουργός, Αναπληρωτής Διευθυντής, Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος - Χοληφόρων -Παγκρέατος, Metropolitan Hospital
Πεκτασίδης Δημήτριος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής, Γ' Ογκολογικό Τμήμα, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
Πτώχης Νικόλαος	MD,MSc,PhD,EBIR, Consultant Interventional Radiologist, Head of the Department of Interventional Radiology, General Hospital of Athens, Chairman of Interventional Radiology Sector of the Hellenic Radiology Society, Member of the Stroke Management Committee of the Greek Ministry of Health, Member of the Interventional Radiology Committee of the Central Board of Health of Greece (Κ.Ε.Σ.Υ), Member of the Medical procedures and hospital Costing Committee of the Central Board of Health of Greece (Κ.Ε.Σ.Υ), Member of the Oncology Committee of the Central Board of Health of Greece (Κ.Ε.Σ.Υ)
Σαμαντάς Επαμεινώνδας	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Σαριδάκη Ζένια	MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος, «Ασκληπιείο ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» - Κλινική «Ασκληπιείο Κρήτης», Ηράκλειο, Κρήτη

ταλινόλολη, τολπαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένζη, εμτρίπαβιρίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προεξιδροσισμός που σχετίζεται με έκδοχο.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσαπορρόφηση γαλακτόζης-γαλακτοζών δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.8 Αντεπιδιμντικές ενέργειες. Καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας. Οι πιο συχνές σοβαρές αντεπιδιμντικές ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ευρυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές αντεπιδιμντικές ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάνουν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσανεξία, δυσκοιλιότητα και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές αντεπιδιμντικές ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥1% συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές αντεπιδιμντικές αντιδράσεις οποιασδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Αντεπιδιμντικές ενέργειες σε μορφή πίνακα.** Οι αντεπιδιμντικές ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφανίζονται, οι αντεπιδιμντικές ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Αντεπιδιμντικές 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:** απόπτωση. 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*, υπονατριαιμία*, υποασβεσταιμία*, υπερκαλιαιμία*, υπερχοληρυθριναιμία*, υπεργλυκαιμία*, υπογλυκαιμία*. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές:** σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Συχνές:** εμβόες. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση*, αιμορραγία*. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακή διαχυρίση. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές:** δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολή, διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος*, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρηξη*, συρίγγιο*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες στοματικό άλγος, ήλκωστος, δυσφαγία, γλωσσοδυσμία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατική εγκεφαλοπάθεια*, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο ευρυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα. **Συχνές:** κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρωμάτων μαλλιών, υπερκεράτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** πόνος στα άκρα. **Συχνές:** μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία. **Όχι συχνές:** οστεοενέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Συχνές:** πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμιλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος*. Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραυματισμών*. *Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων αντεπιδιμντικών ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: * Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. * Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υποασβεσταιμία και μειωμένο ασβέστιο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατριαιμία και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φώσφορος αίματος. * Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληρυθριναιμία και αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαιμία. * Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. * Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. * Διαταραγμένη επώδυνη και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ανατράχτη στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη, ανατράχτη στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοζαντινίβης 40 mg μία 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 αντεπιδιμντικές ενέργειες (≥1% επιπτώσεις) ήταν διάρροια, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επιπεριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές αντεπιδιμντικές ενέργειες (≥25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ευρυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των αντεπιδιμντικών ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας 3: Αντεπιδιμντικές ενέργειες.** Οι αντεπιδιμντικές 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) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας αντεπιδιμντικές ενέργειες εμφανίζονται, οι αντεπιδιμντικές ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Αντεπιδιμντικές 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:** ρωτινοπενία. 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:** επιπεριδριακή ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποφωσφίτιδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη. **Συχνές:** αφυδάτωση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, ζάλη, κεφαλαλγία. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια. **Όχι συχνές:** αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ήλκωστος, βαμπί όραση. **Όχι συχνές:** ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές:** κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. **Όχι συχνές:** μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση. **Συχνές:** θρόμβωση*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές:** δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονία, πνευμονική εμβολή, επίταση, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στομάχου ήλκωστος, αιμορροΐδες. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάτρηξη λεπτού εντέρου, γλωσσοδυσμία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμών-πελμάτων ευρυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα*, κνησμός. **Συχνές:** αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρωμάτων τριχών. **Όχι συχνές:** ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί. **Συχνές:** αρθρίτιδα. **Όχι συχνές:** μυοπάθεια, οστεοενέκρωση 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. **Πολύ συχνές:** αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατριαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμιλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληρυθρίνη, υπερμαγνησιαμία, υπερνατριαιμία, μειωμένο ωσμωτικό βάρος. **Συχνές:** αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των αντεπιδιμντικών ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται στη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. * Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, σπαστική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πτελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. * Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. * Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την οξεία ή χρόνια ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθηματώδες εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδοβαθιδώδες εξάνθημα, το βαθιδωδές εξάνθημα, το κνησμοειδές εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. * Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχενάλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. * 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 οσμωτικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαιμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων αντεπιδιμντικών ενεργειών. Τα**

Σαρρής Ευάγγελος	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Δ' Ογκολογικής κλινικής Metropolitan Hospital
Σίδερης Ιωάννης	Χειρουργός
Σκάρλος Παντελής	MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Αναπληρωτής Διευθυντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Σπάθας Νικόλαος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Δ' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital
Σταθουλοπούλου Μαρουλιώ	Διευθύντρια, Χειρουργός Μαστού, Μονάδα Μαστού Metropolitan Hospital
Σταμούλης Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Στριμπάκος Αλέξιος	MRCP, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Δ/ντής 5 ^{ης} Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τούτουζας Κωνσταντίνος	Καθηγητής Χειρουργικής, Ε.Κ.Π.Α.
Τριχάς Μιλτιάδης	Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Νοσοκομείο «Ιασώ»
Τρυφωνόπουλος Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Τσουκαλάς Νικόλαος	MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Αναπληρωτής Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα
Φούντζηλας Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Χριστοδούλου Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Χριστοπούλου Αθηνά	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Υπεύθυνη, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας», Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών
Χρυσικός Δημοσθένης	MD, MSc, PhD, Γενικός Χειρουργός, Επιμελητής, Α' Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιασώ»
Ψυρρή Αμάντα	Καθηγήτρια, Υπεύθυνη Ογκολογικού τμήματος Αττικό Νοσοκομείο

δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 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 έλαβαν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο Βαθμός 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπερμυμνωματική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). **Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιημένη δόση, διακοπή και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. **Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης 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 (Βαθμού ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας $\geq$ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. **Σύνδρομο οπίσθιας ανατρέμησης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4).** Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στο RCC.** Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 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). 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. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργεία μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα Β. **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: 26 Μαρτίου 2021. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.** Λεπτομέρεις 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 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

9 CABO-A/MAY 2021

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

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

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



Γενικές Πληροφορίες

Διοργάνωση

Εταιρεία Μελέτης, Έρευνας και Θεραπείας της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

Σε Συνεργασία με

- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
- Β' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General Hospital
- Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας – Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, Metropolitan Hospital

Ημερομηνία διεξαγωγής

11-12 Ιουνίου 2021

Χώρος Διεξαγωγής

Ξενοδοχείο Athenaeum Intercontinental

Λεωφ. Ανδρέα Συγγρού 89-93

Αθήνα 117 45

Τηλ.: 210 9206000

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, το Συνέδριο θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας **www.livemed.gr**

Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο Livemed (πατήστε στο πεδίο **Register / Εγγραφή**). Η δημιουργία λογαριασμού είναι δωρεάν και υποχρεωτική για την παρακολούθηση των ομιλιών. Εάν έχετε ήδη λογαριασμό στο Livemed χρησιμοποιήστε τους κωδικούς σας για να συνδεθείτε, επιλέξτε από το μενού την κατηγορία **Live**, το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live ή Go Virtual**.



Στη συνέχεια για να συνδεθείτε με την αίθουσα, επιλέγете από το μενού που εμφανίζεται στο κάτω μέρος της οθόνης σας, την **«Αίθουσα Συνεδριάσεων»**



Εάν σας ενδιαφέρει να παραλάβετε **πιστοποιητικό**, θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την εγγραφή σας στο συνέδριο μέσω της **εικονικής «Γραμματείας**,



πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο **«Εγγραφή»** ώστε να αρχίσει να καταγράφεται ο χρόνος παρακολούθησης.

Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 13 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Με σύμμαχο το χρόνο



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



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

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που βρίσκεται στη σελίδα 26 ή απευθυνθείτε στην εταιρεία: Genesis pharma, Α. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα. Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918, e-mail: info@genesishpharma.com, www.genesishpharma.com

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



VIATRIS



GENESIS
pharma

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



Παραλαβή Πιστοποιητικού

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου σε όσους συνέδρους παρακολούθησαν το 60% των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στο σύστημα καταμέτρησης στην πλατφόρμα Livemed.



Οι συμμετέχοντες μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα μέσω του πεδίου **«Παραλαβή Πιστοποιητικού»**, το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη του Συνεδρίου.



Εδώ μπορείτε να βρείτε το **Πρόγραμμα** της Επιστημονικής Εκδήλωσης

Γραμματεία

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

154 El. Venizelou str., N. Smirni, Athens, Greece, 171 22

Tel.: +30 210-98 80 032 • Fax: +30 210-98 81 303

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

Website: www.events.gr

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

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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Fulphila 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 6 mg pegfilgrastim* σε 0,6 ml ενέσιμο διάλυμα. Η συγκέντρωση, βάσει μόνο της πρωτεΐνης, είναι 10 mg/ml**. * Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθούμενη από σύζευξη με πολυαθωλυνογλυκόλη (PEG). ** Η συγκέντρωση είναι 20 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το τμήμα PEG. Η δραστηριότητα του προϊόντος αυτού δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστηριότητα άλλων πεκυλιωμένων ή μη πεκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1 **Έκδοχο με γνωστές δράσεις** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg σορβιτόλης (E420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένωση). Διαυγές, άχρωμο ενέσιμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με pegfilgrastim θα πρέπει να αρχίζει να παρακολουθείται από ιατρούς ειδικούς στην ογκολογία και/ή την αιματολογία. **Δοσολογία** Μία δόση των 6 mg (μία προγεμισμένη σύριγγα) pegfilgrastim είναι η δόση που συνιστάται για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. **Ειδικό πληθυσμίο ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία** Δεν συνιστάται αλλαγή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυτών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε παιδιά δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης** Το Fulphila χορηγείται υποδορίως. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα. Για οδηγίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ιχθυοσυσμότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυοσυσμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός καρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά. **Ασθενείς με μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα** Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρή ουδετεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενή κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML). Συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάγνωσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας <55 ετών με κυτταρογενετική t(15;17) δεν έχει τεκμηριωθεί. **Γενικά** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχει διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα δοσολογικά σχήματα. **Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα** Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων, και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξείας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της pegfilgrastim, κατά την κρίση του ιατρού, και να δίδεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπειραματονεφρίτιδα** Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα περιστατικά σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. **Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών** Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυνκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). **Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνως** Γενικά συμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνως, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνως θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (πχ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνως σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου. **Θρομβοπενία και αναιμία** Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναιμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. **Δρεπανοκυτταρική αναιμία** Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο, θα πρέπει να παρακολουθούν τις κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή συσχέτιση του φαρμακευτικού προϊόντος αυτού με διόγκωση σπλήνως και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. **Λευκοκυττάρωση** Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) $100 \times 10^9/l$ ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερους από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδόσεις και την πιθανότητα λευκοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα $50 \times 10^9/l$ μετά από το αναμενόμενο ναδίρ, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. **Υπερευαίσθηση** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαίσθηση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επακόλουθη θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόλις σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαίσθηση. Μη χορηγείτε pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαίσθησης στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. **Σύνδρομο Stevens-Johnson** Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δεσμευτικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιολογικά. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα. **Αορτίτιδα** Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρδιοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, σφυσalgία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. **Άλλες προειδοποιήσεις** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κινητοποίηση των πρόδρομων αιμοσφαιρίων σε ασθενείς ή σε υγιείς δωρητές δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές θετικές αλλαγές της απεικόνισης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών. Αυτό το φάρμακο περιέχει 30 mg

14^ο ΕΤΟΣ

Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Έρευνας και Θεραπείας
της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

Χορηγοί



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

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

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

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

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

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

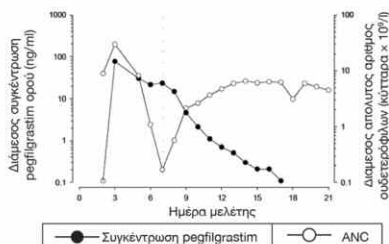
1 Βλ. παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών" παρακάτω.

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

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

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

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



Λόγω του μηχανισμού κάθαρσης μέσω ουδετερόφιλων, η pegfilgrastim δεν αναμένεται να επηρεάζεται φαρμακοκινητικά από νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία ανοικτού σχεδιασμού, εφάπαξ δόσης μελέτη ($n=31$), τα διάφορα στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας τελικού σταδίου, δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της pegfilgrastim. **Ηλικιωμένοι** Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της pegfilgrastim σε ηλικιωμένα άτομα (> 65 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η φαρμακοκινητική της pegfilgrastim μελετήθηκε σε 37 παιδιατρικούς ασθενείς με σάρκωμα, οι οποίοι έλαβαν 100 mcg/kg pegfilgrastim μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας VAdriaC/IE. Η μικρότερη ηλικιακή ομάδα (0–5 έτη) είχε υψηλότερη μέση έκθεση στην pegfilgrastim [Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) ($\pm$ Τυπική Απόκλιση)] (47,9 $\pm$ 22,5 mcg·hr/ml) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6–11 ετών και 12–21 ετών (22,0 $\pm$ 13,1 mcg·hr/ml και 29,3 $\pm$ 23,2 mcg·hr/ml, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.1). Με εξαίρεση την μικρότερη ηλικιακή ομάδα (0–5 έτη), η μέση AUC στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων ασθενών με υψηλό κινδύνου βαθμού II-IV καρκίνου του μαστού, οι οποίοι λάμβαναν 100 mcg/kg pegfilgrastim μετά την ολοκλήρωση της δοξορουβικίνης/δοσεταξέλης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Προκλινικά δεδομένα από συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης αποκάλυψαν τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, μυελοειδή υπερπλασία του μυελού των οστών, εξωμυελική αιμοποίηση και διόγκωση σπλινός. Δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις σε απογόνους από έγκυους επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε pegfilgrastim υποδορίως, αλλά στα κουνέλια η pegfilgrastim καταδείχθηκε ότι προκαλεί τοξικότητα στο έμβρυο/κύημα (απώλεια του εμβρύου) σε αθροιστικές δόσεις περίπου 4 φορές την αντιστοιχούμενη ανθρώπινη δόση, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν όταν εγκυμονούντα κουνέλια εκτέθηκαν στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Σε μελέτες σε επίμυες καταδείχθηκε ότι η pegfilgrastim μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η αναπαραγωγική απόδοση, η γονιμότητα, ο οιστρικός κύκλος, οι μέρες μεταξύ ζευγαρώματος και σεξουαλικής επαφής και η ενδομητριακή επιβίωση δεν επηρεάστηκαν από την υποδόρια χορήγηση pegfilgrastim. Η σχέση των ευρημάτων αυτών στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Οξικό νάτριο*, Σορβιτόλη (E420), Πολυσορβικό 20, Ύδριο να ενέσιμα. * Το οξικό νάτριο σχηματίζεται με τιτλοποίηση κρυσταλλικού οξικού οξέος από υδροξείδιο του νατρίου. **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα με διαλύματα χλωριούχου νατρίου. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Το Fulphila μπορεί να εκτεθεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι άνω των 30°C) για μία μόνο περίοδο μέγιστης διάρκειας 72 ωρών. Το Fulphila που έχει αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 72 ώρες θα πρέπει να απορρίπτεται. Μην καταψύχετε. Η τυχαία έκθεση σε θερμοκρασίες κατάψυξης για περίοδο μικρότερη από 24 ώρες δεν επηρεάζει αρνητικά τη σταθερότητα του Fulphila. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κομμάτι, για να προστατευτεί από το φως. **6.5 Φύση και ουσιαστικά του περιέκτη** Προγεμισμένη σύριγγα (Γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα βρωμιοβουτυλίου επικαλυμμένο με fluorete και βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα με ή χωρίς αυτόματο μηχανισμό κάλυψης βελόνας. Συσκευασία μίας προγεμισμένης σύριγγας με blister. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Fulphila θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων. Η ένεση θα πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο. Η υπερβολική ανакίνηση ενδέχεται να οδηγήσει σε συσσωμάτωση της pegfilgrastim, καθιστώντας τη βιολογικά ανενεργή. Η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να αφαιρείται να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ένεση. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69800 Saint-Priest, Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/18/1329/001 1 προγεμισμένη σύριγγα, EU/1/18/1329/002 1 προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό κάλυψης βελόνας. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΡΙΣΤΟΥ** 18 Μαρτίου 2020. **Λεπτομερείς πληροφορίες** για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. **ΔΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (Α.Τ.):** 607,45€ (Επικαιροποίηση δελτίου τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης με ενσωμάτωση διοικητικών μεταβολών, 25/2/2021, Αρ.Πρωτ. Δ3(α)/7370)



PRIX GALIEN GREECE
Αθήνα 2019

ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΤΗΣ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑΣ (2013-2017)

www.prixgalien.gr



TAGRISSO (osimertinib)

Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:

TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:

TAGRISSO 40 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικής).

TAGRISSO 80 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικής).

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία AstraZeneca A.E.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χορλαγός, Αθήνα, Τηλ: + 30 2132040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

TAG/00027/1/0619

AstraZeneca

Αγνισιλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι
Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 47 968,
Τηλ. Παραγγελιών: 2162000000, Fax: 210 55 96 973,
<http://b2b.astrazeneca.gr>



TAGRISSO®
▼ osimertinib

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

- 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** TAGRISSO 40 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικά). TAGRISSO 80 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικά). **Εκδόχο με γεύση δρόση** Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mg νατρίου ανά δισκίο 40 mg και 0,6 mg νατρίου ανά δισκίο 80 mg. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). TAGRISSO 40 mg δισκία Μπλε, 9 mm, κυκλικό, αμφικύριο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά. TAGRISSO 80 mg δισκία Μπλε, 7,25 x 14,5 mm, ωοειδές, αμφικύριο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «80» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά.
- 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το TAGRISSO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για:
 - τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKP), με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).
 - τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP βετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR.

Όργανο Στόχος	Ανεπιθύμητη ενέργεια*	Τροποποίηση της δόσης
Αναπνευστικό	Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/ Πνευμονίτιδα	Διακοπή του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.4)
Καρδιαγγειακό	Διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή, εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε εκ νέου έναρξη με μειωμένη δόση (40 mg)
	Μικρότερο του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του TAGRISSO
Άλλο	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων
	Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη βελτιωθεί σε Βαθμό 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Μπορεί να γίνει εκ νέου έναρξη του TAGRISSO στην ίδια δόση (80 mg) ή σε χαμηλότερη δόση (40 mg)
	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη που δεν βελτιώνεται σε Βαθμό 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Οριστική διακοπή του TAGRISSO

* Σημείωση: Η ένταση των κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων διαβαθμίζεται σύμφωνα με την έκδοση 4.0 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI). ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα. QTc: Διάστημα QT διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό.

Ειδική πληθυσμιακή: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνικότητα προέλευσης και τη συνθήκες καπνισμάτων του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Με βάση κλινικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B). Παρόμοια, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη < ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και οσφαιρική αμινοταρανσφεράση [AST] > ULN ή ολική χοληρυθρίνη > 1,0 έως 1,5 ULN και οσφαιρική τιμή AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές του ULN και οσφαιρική τιμή AST). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Με βάση κλινικές μελέτες και την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου [κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) κάτω από 15 mL/min, υπολογισμένη

μέσω της εξίσωσης Cockcroft και Gault], ή υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Παθολογικός πλύνισμος:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISSO σε παθολογικό πλύνισμο μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από το στόμα. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαίρεται ή να μασιέται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπεί το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπαστεί σε 50 mL μιν ανθρακικού νερού. Πρέπει να γίνεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται έως ότου να διασπαστεί και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προστίθεται επιπλέον μισό ποτήρι νερό για να διασφαλιστεί ότι δεν παραμένει κάποιο υπόλειμμα και στη συνέχεια να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προστίθενται άλλα υγρά. Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως ανωτέρω αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των 15 mL για την αρχική διασπορά και 15 mL για την έκπλυση του υπολείμματος. Τα κοκκώδη 30 mL υγρού πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινογαστρικού σωλήνα με επαρκείς εκπλύσεις νερού. Η διασπορά και τα υπολείμματα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το βαλασάκορτο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προσδιορισμός κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπείας για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται θετική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξάχθεν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και ευαίσθητες μέθοδοι ανάλυσης, με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR σε εξάχθεν από τον όγκο DNA (από δείγμα ιστού ή πλάσμα). Ο βετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει καταλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISSO. Οποσδήποτε χρησιμοποιείται μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται η διενέργεια συμπληρωματικής ανάλυσης με δείγμα ιστού όταν είναι εφικτό, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση μεθόδου ανάλυσης με βάση το πλάσμα. **Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD):** Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατοφόρητη Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιόμορφη με τη Διάμεση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητη αντίδραση [π.χ. πνευμονίτιδα] έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που ερχότανε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιόμορφη με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) αναφέρθηκαν σε 3,9% και ήταν θανατοφόρες σε 0,4% των 1.142 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιατικές ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων (δυσπνοια, βήχα, πυρετός) προκειμένου να αποκλειστεί η ILD. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί προαυριών ενόσω εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Εάν διαγνωστεί ILD, το TAGRISSO πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται. Η επαναχορήγηση του TAGRISSO θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. **Σύνδρομο Stevens-Johnson:** Αναφορές περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν οπανά αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με TAGRISSO. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου Stevens-Johnson. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, το TAGRISSO θα πρέπει άμεσα να διακοπεί προαυριών ή οριστική. **Παράταση του διαστήματος QTc:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISSO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών [π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου] ή αιφνίδιου θανάτου. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρεμίας [π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 msec] αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσιμερτινίνης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο κοιλιακού QT πρέπει να αποφευχθεί. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και τη μέτρηση ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προαυριών σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή και εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε να αρχίσει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η οσιμερτινίνη πρέπει να διακόπεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας. **Μεταβολές στην καρδιακή αναπνοή:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας (LVEF) μειωνόταν περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοστιαία μονάδες και μία μείωση σε λιγότερο από 50% ανέκυψε στο 3,9% (35/908) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίοι είχαν μία αρχική και μία ακόλουθη εκτίμηση του LVEF. Σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου και σε εκείνους με καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν το LVEF πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σχετικά καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF. **Κερατίτιδα:** Κερατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,7% (n=8) των 1.142 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας, όπως οξεία ή επιδεινωμένη:

φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, βαθιά όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξεφύρτωση οφθαλμού πρέπει να παρατηρούνται αμέσως σε οφθαλμολόγο (βλέπε παράγραφο 4.2 Πίνακα 1). **Ηλικία και σωματικό βάρος:** Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) ή ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) ενδεχομένως βρίσκονται σε αυξημένα κινδύνους να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8). **Νόστιμο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά διοκίο 40 mg ή 80 mg, είναι πρακτικό «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οισμερτίνης. Η οισμερτίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της πρωτεϊνικής αντίστασης του καρβίνου του μαστού (BCRP) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). **Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της οισμερτίνης:** *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης I της οισμερτίνης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγκοπή έγινε με 200 mg ιτρακοναζόλης διε ημερησίως [ισχυροί αναστολείς του CYP3A4] δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οισμερτίνης [αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C_{max} κατά 20%]. Κατά συνέπεια, οι αναστολείς του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν την έκθεση της οισμερτίνης. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα. **Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της οισμερτίνης:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οισμερτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγκορηγόταν με ριφαμυκίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στην μεταβολίτη A25104 μειώθηκε κατά 82% όταν αφορά στην AUC και 78% όταν αφορά στη C_{max} . Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών επαγωγών του CYP3A [π.χ. Φαινοϋτολίνη, ριφαμυκίνη και καρβαμαζεπίνη] με το TAGRISSO. Μέτρια βαθιά επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. Βοσεντίν, εφαιβιρηνή, ετραβιρηνή, μοδαφίνλη] μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οισμερτίνη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφευχθούν όταν είναι επικίνδυνο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκειμένου να γίνει αίσθηση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του θαλαμοκυτταρικού αντενδοκρινικού (βλέπε παράγραφο 4.3). **Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό οξύ στην οισμερτίνη:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγκοπή έγινε ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οισμερτίνης. Οι παράγοντες που τροποποιούν το γαστρικό pH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το TAGRISSO χωρίς περιορισμούς. **Δραστικές ουσίες των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να τροποποιηθούν από το TAGRISSO:** Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP. Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγκοπή έγινε του TAGRISSO με τη ροσουβαταστίνη [επιδόση του υποστρώματος της BCRP] αύξησε την AUC και τη C_{max} της ροσουβαταστίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγούς με διόξηση εξαρτώμενη από την BCRP και στενά θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονα χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγκοπή έγινε του TAGRISSO με αμιβαταστίνη [επιδόση του υποστρώματος του CYP3A4] μείωσε την AUC και τη C_{max} της αμιβαταστίνης κατά 9% και 23% αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές είναι μικρές και δεν είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία. Οι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP3A4 δεν είναι πιθανές. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά. Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με τον υποδοχέα X του πρεγνανόλη, η συγκοπή έγινε του TAGRISSO με πρεγνανόλη [υποστρώμα της P-gp] αύξησε την AUC και τη C_{max} της πρεγνανόλης κατά 56% (90% CI 35, 79) και 76% (90% CI 49, 108) μετά από μια επόχλη δόση και 27% (90% CI 11, 46) και 25% (90% CI 6, 48) στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με διόξηση εξαρτώμενη από την P-gp και με στενά θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, δαδιγατρίνη, αλοκινίνη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής ανοχής, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συγκορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Αντισύλληψη αρρένων και θήλαση στήμονας:** Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη χρήση αποτελεσματικών μέσων αντισύλληψης για τις ακόλουθες χρονικές περιόδους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν: τουλάχιστον 2 μήνες για τις γυναίκες και 4 μήνες για τους άνδρες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση της οισμερτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα [μεμβρική θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, και θάνατο των νεογνών, βλέπε παράγραφο 5.3]. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα προκλινικά δεδομένα, η οισμερτίνη μπορεί να προκαλέσει θάνατο του εμβρύου όταν χορηγείται σε ένα έγκυο γυναίκα. Το TAGRISSO δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με την οισμερτίνη. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η οισμερτίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες για την έκκριση της οισμερτίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Οστόσο, η οισμερτίνη και οι μεταβολίτες της ανενεργούν στο θηλαστικό κυτταρίδιο και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κοινοτήτων και την επιβίωση (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TAGRISSO. **Γονιμότητα:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του TAGRISSO στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η οισμερτίνη επάγει στο αρρένα και τα θήλα όργανα αναπαραγωγής και θα μπορούσε να μειώσει τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περλήρωση του προφίλ ασφαλείας:** **Μελέτες σε ασθενείς με ΜΜΚΠ/Βετικό για μεταλλάξεις του EGFR:** Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζονται την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.142 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα Βετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε δύο τακτοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA3, δεύτερη γραμμή μόνο), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAex και AURA2, δεύτερη γραμμή ή μεγαλύτερη) και μία μελέτη Φάσης 1 (AURA1, πρώτη γραμμή ή μεγαλύτερη) (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ήταν διάρροια (49%) και εξάνθημα (47%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και βαθμού 4 σε σφαιρικές τις μελέτες ήταν 9,7% και 0,9% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg από τις μελέτες, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών

εμφανίστηκαν σε 2,1% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,3%. Ασθενείς με ιστορικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενης ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχεται θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρέμιας [π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms] αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το LVEF κατά τη διαλογή και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2, όπου είναι δυνατόν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα αθροιστικό σύνολο από 1.142 ασθενείς με ΜΜΚΠ Βετικού για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 και AURA 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ταξινομημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε σφάλματος συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η κατηγορία συχνότητας που αντιστοιχεί σε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III και ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές [δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα]. Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μελέτες FLAURA και AURA.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) ^a	Συχνότητα Βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια ^a	Συχνή (3,9%) ^b	1,5%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνή (49%)	1,2%
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή (20%)	0,2%
Οφθαλμικές διαταραχές	Κερατίτιδα ^c	Όχι συχνή (0,7%)	0,1%
	Εξάνθημα ^a	Πολύ συχνή (47%)	0,9%
	Ξηροδερμία ^a	Πολύ συχνή (33%)	0,1%
	Παρονυχία ^a	Πολύ συχνή (31%)	0,3%
	Κνησμός ^c	Πολύ συχνή (17%)	0,1%
	Πολύμορφο ερύθημα ^a	Όχι συχνή (0,35%)	0%
	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^a	Σπάνια (0,02%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματική αγγειίτιδα ^b	Όχι συχνή (0,26%)	
	Παράταση του διαστήματος QT ^c	Όχι συχνή (0,9%)	
Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συσχετίζονται με μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTCAE	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος ^b	Πολύ συχνή (54%)	1,6%
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος ^b	Πολύ συχνή (68%)	1,5%
	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος ^b	Πολύ συχνή (67%)	7,2%
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος ^b	Πολύ συχνή (35%)	4,1%

^a Αθροιστικά δεδομένα των μελετών FLAURA και AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 και AURA1). Συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του TAGRISSO ως τακτοποιημένη θεραπεία τους. ^b Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0. ^c Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα. ^d Αναφέρθηκαν 54 περιπτώσεις συμβάντων βαθμού 5 [θανάτου] κατά CTCAE. ^e Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Κερατίτιδα, σκληρή κερατίτιδα, διόξηση του κερατοειδούς, έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς. ^f Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: ΑΣ εξανθημάτων, Εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωθλατώδες εξάνθημα, θλαστώδες εξάνθημα, φυκτανώδες εξάνθημα, κνημώδες εξάνθημα, φυσαλλιδώδες εξάνθημα, θλαστώδες εξάνθημα, ερύθημα, θλαστικό, ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιοζύου με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, διόξηση δέρματος. ^g Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Ξηροδερμία, ρυγμώδες δέρμα, ξήρωση, έκζεμα, ξηροδερμία. ^h Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διαταραχή της κοίτης των ούλων, φλεγμονή της κοίτης του άνδρα, λοιμώξεις της κοίτης όγκου, δυσχρωματισμός όγκου, χρώση όγκου, διαταραχή όγκου, τοξικότητα όγκου, διατροφική όγκου, λοιμώξεις των ούλων, ραβδώσεις ούλων, ονυχολυγία, ρήξη όγκου, ονυχόλυση, ονυχομυξόση, ονυχομαλacia, παρονυχία. ⁱ Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: κνησμός, κνημώδες γενικευμένο, κνημώδες των βλεφάρων. ^j Τέσσερις από τους 1142 ασθενείς στις μελέτες AURA και FLAURA ανέφεραν πολύμορφο ερύθημα. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για πολύμορφο ερύθημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων 7 αναφορών από μία μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (N=3578). ^k Αναφέρθηκε ένα συμβάν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα προέκυψε από τις μελέτες FLAURA και AURA και τη μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (N = 4720). ^l Εκτιμώμενη συχνότητα. Το αντίστοιχο όριο του 95% CI για την σημειακή εκτίμηση (point estimate) είναι 3/1142 (0,26%). ^m Αναφορά της συχνότητας εμφάνισης των ασθενών οι οποίοι είχαν παράταση του διαστήματος QTcF > 500 msec. ⁿ Αναπαράσταση τη συχνότητα εμφάνισης των εργασιολογικών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Τα ευρήματα ασφαλείας στις μελέτες ενός σκέλους Φάσης 2 AURAex και AURA2 ήταν γενικά σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο σκέλος TAGRISSO της μελέτης AURA3. Δεν

παράρτηθηκε επιπρόσθετη ή απόρριψη ταξινόμηση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες ως προς το είδος, τη σοβαρότητα και τη συχνότητα. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) Στις μελέτες FLAURA και AURA, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιάτες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που ομαζώνουν με την ILD ήταν 85 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Παράταση του διαστήματος QTc Από τους 1.142 ασθενείς των μελετών FLAURA και AURA υπό θεραπεία με TAGRISSO 80 mg, το 0,9% των ασθενών (n=10) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500 msec και το 3,6% των ασθενών (n=41) είχε αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60 msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής με το TAGRISSO πρόβλεψε εξαρτημένη αύξηση της συγκέντρωσης αύξηση της παράστασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διάστημα QTc στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1). Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος Στις μελέτες FLAURA και AURA, αναφέρθηκαν διάφορα στο 49% των ασθενών, εκ των οποίων το 39% ήταν συμβάντα Βαθμού 1, το 8,0% ήταν Βαθμού 2 και το 1,2% ήταν Βαθμού 3, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 0,2% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 1,4%. Ένα συμβάν (0,1%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Στις μελέτες FLAURA και AURA ο διάμεσος χρόνος έναρξης των ενόχων ήταν 19 ημέρες και 22 ημέρες, αντίστοιχα, και οι διάμεσοι διάφοροι των συμβάντων Βαθμού 2 ήταν 19 ημέρες και 6 ημέρες, αντίστοιχα. Αιματολογικά συμβάντα Έχουν παρατηρηθεί προίμιες μειώσεις των διαμέσων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίες σταθεροποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια παρέμειναν πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα λευκοπενίας, λεμφοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, τα περισσότερα από τα οποία ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της δόσης. Ηπατοκυτταρική Στις μελέτες FLAURA και AURA3 [N=1, 142] το 43% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, και το 13% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεότερο άτομο (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρέαζαν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (13,4% έναντι 7,6%). Το είδος των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς (13,4% έναντι 9,3%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των ατόμων αυτών και των νεότερων ατόμων. Παρατηρήθηκε ένα σταθερό πρότυπο στα αποτελέσματα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας στην ανάλυση των μελετών AURA Φάσης 2. Χαμηλό σωματικό βάρος: Σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) που λαμβάνουν TAGRISSO 80 mg αναφέρθηκαν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥3 (52% έναντι 35%) και παράταση του QTc (14% έναντι 4%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία:** Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg χωρίς την εμφάνιση τοξικών επιδράσεων. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ημερήσιες δόσεις TAGRISSO 160 mg και 240 mg εμφάνισαν αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας ενός αριθμού συνήθων ΑΣ επαγόμενων από τον EGFR TKI (κυρίως διάρροια και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η εμπειρία από ασύμμετρη υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μεμονωμένα περιστασιακά ασθενείς που έλαβαν εσφαλμένα μια επιπλέον ημερήσια δόση TAGRISSO, χωρίς να προκύψουν κλινικά επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του TAGRISSO. Σε περίπτωση εικαζόμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να αρχίσει συμπτωματική θεραπεία.

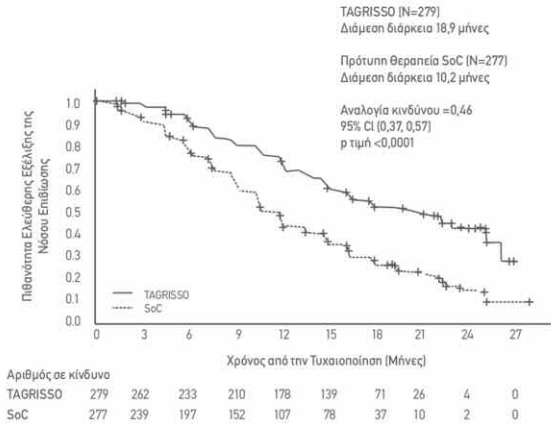
5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοδυναμικές κατηγορία: αντινεοπλασματικό παράγοντας, αναστολέα πρωτεϊνικής κινάσης καθυστερημένης ΑΤC: L01XE35. Μηχανισμός δράσης: Η οισμερτίνινη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Αποτελεί μν αναστρέψιμο αναστολέα των Υποδοχέων του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης (EGFRm) και TKI-ανθεκτική μετάλλαξη T790M. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οισμερτίνινη είναι υψηλά δραστικότητα και ανασταλκτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σεράων μν μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (MMKf). Η μετάλλαξη ευαισθητοποίησης του EGFR και μεταλλάξεις T790M (φαινόμενες IC₅₀ από 6 nM έως 54 nM έναντι του φωσφορυλιωμένου EGFR). Αυτό επιφέρει αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, ενώ εμφανίζεται σημαντική μικρότερη δράση έναντι του EGFR σε κυτταρικές σειρές φυσιολογικού τύπου (φαινόμενες IC₅₀ από 480 nM έως 1,8 nM έναντι φωσφορυλιωμένου EGFR). Η *in vivo* από το στόματος χορήγηση οισμερτίνινης προκάλεσε συρρίκνωση του όγκου τόσο σε ξενομοσχέματα MMKf που φέρουν EGFRm και T790M καθώς και σε διαγονιδιακά μοντέλα όγκου πνεύμονα ποντικών. Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς: Το δυναμικό παράστασης του διαστήματος QTc από το TAGRISSO οφολογήθηκε σε 210 ασθενείς που έλαβαν οισμερτίνινη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφόδια δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οισμερτίνινης στο διάστημα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής πρόβλεψε σχετιζόμενη με το φάρμακο παράταση του διαστήματος QTc κατά 14 msec στα 80 mg με άνω όριο 16 msec (90% CI). Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία: Μη προεπιλεγμένες επιπτώσεις για μεταλλάξεις του EGFR τοπικά προχωρημένες ή μεταστατικές MMKf – FLAURA: Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με βενικό για μεταλλάξεις του EGFR, τοπικά προχωρημένα, που δεν επινόησαν χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή μεταστατική MMKf, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε σε μία τυχαίοσηψη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Τα δείγματα ιστών όγκου ασθενούς όφειλαν να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις EGFR που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ευαισθησία στους EGFR TKI [Ex19del ή L858R], όπως προσδιορίζονται από τοπική ή κεντρική εξέταση. Οι ασθενείς τυχαίοσηψαν 1:1, άπια να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg) από στόματος ή από ημερησίως ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, γεφνιτινινη 250 mg) από στόματος ή από ημερησίως ή ερπνιτινινη 150 mg από στόματος ή από ημερησίως. Η τυχαίοσηψη στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR [Ex19del ή L858R] και την εθνική προέλευση (Ασιατική ή μν-Ασιατική). Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης μέχρι την εμφάνιση δυσανεγίας στη θεραπεία ή διαπίστασης του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Για τους ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικό

παράγοντα, η μετάδοση μετά την εξέλιξη σε θεραπεία με ανοικτής επισήμονσης TAGRISSO επιτρεπόταν υπό την προϋπόθεση ότι τα δείγματα όγκου ήταν βενικά στη μετάλλαξη T790M. Το πρσιεπών καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη [εύρος 26-93 έτη], ≥75 ετών (14%), θήλες (63%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (62%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (64%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), με μεταστατική νόσο των οστών (36%), με εξω-θωρακικές οπληγκνικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ [21%, προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μεταστάσεις του ΚΝΣ]. Το TAGRISSO κατέδειξε μία κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (διάμεση διάρκεια PFS 18,9 μήνες και 10,2 μήνες, αντίστοιχα, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57, P<0,0001). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 3, και η καμπύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 1. Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS, 58% ωρίμανση δεδομένων) κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση με μια Αναλογία Κινδύνου (HR) 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) και έναν κλινικά σημαντικό διάμεσο χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς που τυχαίοσηψθηκαν στο TAGRISSO σε σύγκριση με τον EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (Πίνακας 3 και Εικόνα 2). Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με TAGRISSO ήταν εν ζωή στους 12, 18, 24 και 36 μήνες (89%, 81%, 74% και 54% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (83%, 71%, 59% και 44% αντίστοιχα). Η ανάλυση των καταληκτικών σημείων μετά την εξέλιξη κατέδειξε ότι το όφελος στην PFS διατηρήθηκε και στις επακόλουθες γραμμές θεραπείας. Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφνιτινινη ή ερπνιτινινη) (N=277)
Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση		
Αριθμός των Συμβάντων (62% ωρίμανση)	136 (49)	206 (74)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95% CI), P-τιμή	0,46 (0,37, 0,57), P<0,0001	
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός των θανάτων, (58% ωρίμανση)	155 (56)	166 (60)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση σε μήνες (95% CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95% CI), P-τιμή	0,799 (0,641, 0,997), P=0,0462 [†]	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης[†]		
Αριθμός των ανταποκριτών (n), Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	223 (80% [75, 85])	210 (76% [70, 81])
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	1,3 (0,9, 1,9), P=0,2421	
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)[*]		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Δεύτερη Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2)		
Αριθμός ασθενών με δεύτερη εξέλιξη (%)	73 (26)	106 (38)
Διάμεση PFS2, μήνες (95% CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95% CI), P-τιμή	0,58 (0,44, 0,78), P=0,0004	
Χρόνος από την τυχαίοσηψη έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST)		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	115 (41)	175 (63)
Διάμεση TFST, μήνες (95% CI)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95% CI), P-τιμή	0,51 (0,40, 0,64), P<0,0001	
Χρόνος από την τυχαίοσηψη έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST)		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	75 (27)	110 (40)
Διάμεση TSST, μήνες (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95% CI), P-value	0,60 (0,45, 0,80), P=0,0005	

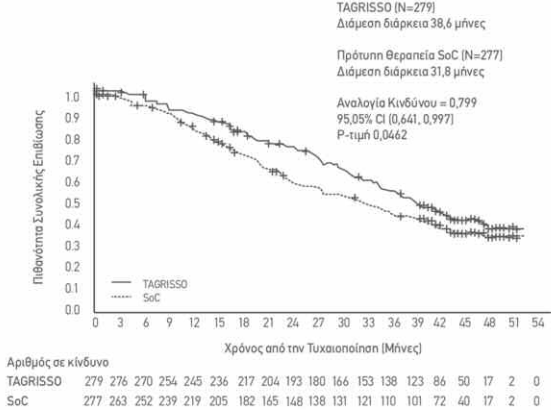
HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Mn Υπολόγισμο. Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε τυχαίοσηψη όγκου (RECIST). ^{*}Με βάση μν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 15,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 9,7 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της επιβίωσης ήταν 35,8 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 27,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR), της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2), του Χρόνου από την τυχαίοσηψη έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και του Χρόνου από την τυχαίοσηψη έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 12 Ιουνίου 2017. Τα αποτελέσματα της Συνολικής Επιβίωσης (OS) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 25 Ιουνίου 2019. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO. [†] Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (25% ωρίμανση δεδομένων), p=μν<0,0495 υποστηρίχθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας. ^{*} Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνέπεια με

εκείνα που καταγράφηκαν βάση της αξιολόγησης του ερευνητή, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης μέσω αξιολόγησης BICR ήταν 78% [95% CI:73, 83] για το TAGRISSO και 70% [95% CI:65, 76] για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης, όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη FLAURA



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί
Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης στη μελέτη FLAURA.



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί
Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

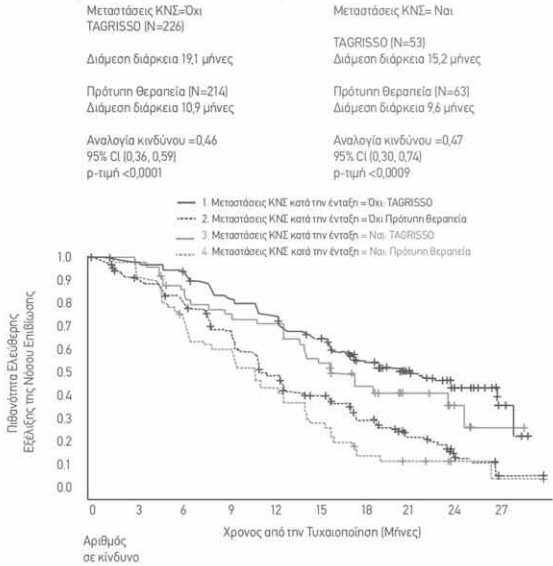
Το όφελος της PFS με το TAGRISSO σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες ήταν συνεπές μεταξύ όλων των προκαθορισμένων υποομάδων που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (διαγραφη στο εξώνιο 19 ή L858R). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη FLAURA. Ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έκριναν στεροειδών και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχαίοποίηση στη μελέτη FLAURA. Από τους 556 ασθενείς, οι 200 ασθενείς είχαν διαθέσιμο απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση. Η αξιολόγηση από τη BICR αυτών των απεικονιστικών εξετάσεων του εγκεφάλου είχε ως αποτέλεσμα την ταυτοποίηση μίας υποομάδας 128/556 (23%) ασθενών με μεταστάσεις του ΚΝΣ και τα δεδομένα αυτά ανασυντίθενται στον Πίνακα 4. Η αποτελεσματικότητα στο ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στη FLAURA κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS του ΚΝΣ (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86, P=0,014). Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ βάσει BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη FLAURA

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO N=61	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφτινίμη ή ερλατινίμη) N=67
Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ ¹		
Αριθμός των Συμβάντων (%)	18 (30)	30 (45)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95% CI), P-τιμή	0,48 (0,26, 0,86), P=0,014 ¹	

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO N=61	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφτινίμη ή ερλατινίμη) N=67
Ελεύθερης εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 6 μήνες (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Ελεύθερης εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 12 μήνες (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Mn Υπολόγισμο. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO. ¹ Η PFS στο ΚΝΣ που καθορίστηκε με τα κριτήρια RECIST v1.1, από τη BICR επί του ΚΝΣ (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη βάσει BICR) n=61 για τοTAGRISSO και n=67 για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες, οι ανταποκρίσεις είναι μη επιβεβαιωμένες.

Μία προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ (προσδιορισμένες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστορικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) κατά την έναρξη στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη μελέτη FLAURA και παρουσιάζεται στην Εικόνα 3. Ανεξάρτητα από την κατάσταση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, οι ασθενείς στο σκέλος τουTAGRISSO παρουσίασαν όφελος αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με εκείνους στο σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων, και υπήρξαν λιγότεροι ασθενείς με νέες βλάβες του ΚΝΣ στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων, 34/277 [12,3%]). Στην υποομάδα ασθενών χωρίς βλάβες του ΚΝΣ κατά την έναρξη, ο αριθμός των νέων βλαβών του ΚΝΣ ήταν μικρότερος στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (7/226 [3,1%] έναντι 15/214 [7,0%] αντίστοιχα). Εικόνα 3. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη FLAURA



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί
Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς (PRO). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα [EORTC QLQ-LC13]. Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) μεταξύ των σκελών του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (γεφτινίμη ή ερλατινίμη). Η συμμόρφωση κατά το διάστημα των πρώτων 9 μηνών ήταν γενικά υψηλή (≥70%) και παρόμοια σε αμφότερα τα σκέλη. Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την έναρξη έως τον μήνα 9 έδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις στις ομάδες του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικών παράγοντα για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (βήχας δύσπνοια, θωρακικό άλγος, κόπωση και απώλεια όρεξης), με βελτίωση στο βήχα, επιπλέον κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα αποκαλύφθηκαν. Εως τον μήνα 9 δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικού παράγοντα (όπως αξιολογήθηκαν από μία διαφορά ≥ 10 βαθμών). Σχετιζόμενη με την Υγεία

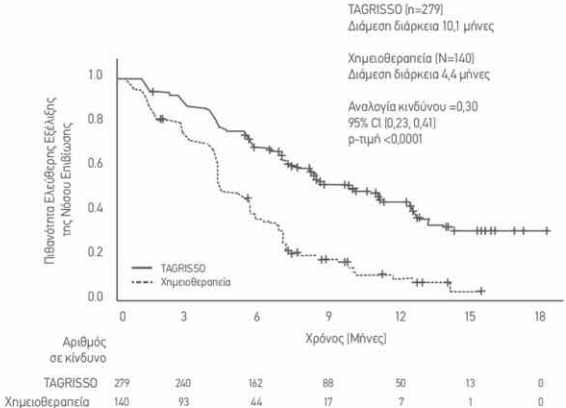
Ποιότητα Ζωής και ανάλυση βελτίωσης της συμπτωτικής λειτουργίας. Και οι δύο ομάδες ανέφεραν παρόμοιες βελτιώσεις στην τους περισσότερους τομείς λειτουργίας και την καθολική κατάσταση υγείας/απεχτιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση της υγείας των ασθενών βελτιώθηκε συνολικά. Έως τον μήνα 9, δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων στη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Προβλεπόμενοι ασθενείς με MMKP1 θετικό στη μετάλλαξη T790M AURA3: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP1 με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί ή μετά από θεραπεία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημότητας, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKP1 θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμής προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχαιοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιπρόσθετα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επιβίωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (TAGRISSO: χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνα), για να πάρουν TAGRISSO (n=279) ή χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνα (n=140). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εθνική προέλευση (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TAGRISSO 800 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως μέχρι δυσανεξία στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από πεμετρεξίδιο 500 mg/m² με καρβοπλατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδιο 500 mg/m² με οσιπλάτιν 75 mg/m² την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών έως 6 κύκλους. Οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν έχει εξελιχθεί μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, μπορούν να πάρουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδιο (πεμετρεξίδιο 500 mg/m² την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών). Τα άτομα στο σκέλος χημειοθεραπείας που είχαν αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη (από τον ερευνητή και επιβεβαιωμένη από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση απεικόνισής) είχαν την ευκαιρία να αρχίσουν θεραπεία με TAGRISSO. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 62, ≥ 75 ετών (15%), θήλες (64%), λευκοί (32%), Ασιάτες (65%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (68%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα τέσσερα τοις εκατό (54%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές σπληγινικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιστορικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 23% με ηπιτικές μεταστάσεις. Σάρντα δύο τοις εκατό (42%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η μελέτη AURA3 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση σε ασθενείς υπό θεραπεία με TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και η καμπύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκελών της θεραπείας στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS). Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξιδίη/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξιδίη/Καρβοπλατίνη) (N=140)
Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση		
Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	140 (50)	110 (79)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95%CI), P-τιμή	0,30 (0,23,0,41), P <0,001	
Συνολική επιβίωση (OS) ¹		
Αριθμός των Θανάτων (% ολοκλήρωση)	188 (67,4)	93 (66,4)
Διάμεση OS, Μήνες (95% CI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95%CI), P-τιμή	0,87 (0,67, 1,13), P = 0,277	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ²		
Αριθμός των ανταποκρίσεων, Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,4 (3,5, 8,5), P <0,001	
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) ²		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

HR= Αναλογία κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NC=μη υπολογίσιμο, OS=Συνολική επιβίωση. Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπτωτικές όγκους (RECIST). Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) διενεργήθηκε κατά το 67% της ωρίμανσης. Το διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία κινδύνου προσαρμόστηκε για προηγούμενη ενδιάμεση ανάλυση. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυνητικά αγκυρωτικές επιδράσεις της διασταύρωσης [99 (71%) ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με σοιμερτίνιμη].

Τα αποτελέσματα του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης [DoR] κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναφέρθηκαν μέσω Τυποποιημένων Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την σοιμερτίνιμη

και 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] για τη χημειοθεραπεία, η DoR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 11,2 μήνες (95% CI: 8,3, NC) για την σοιμερτίνιμη και 3,1 μήνες (95% CI: 2,9, 4,3) για τη χημειοθεραπεία. Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan Meier Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη AURA3



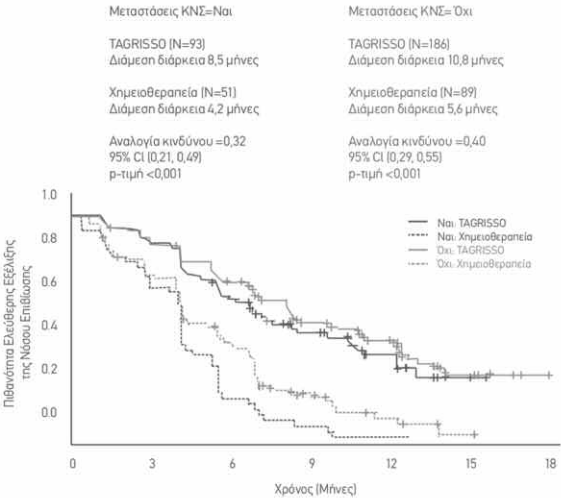
Τα σύμβολα επισημαίνουν αντιπροσωπεύουν λογαριθμικά δεδομένα

Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυποποιημένων Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) και κατέδειξε μία διάμεση PFS 11,0 μηνών με TAGRISSO σε σύγκριση με 4,2 μήνες με χημειοθεραπεία. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε μία σταθερή επίδραση της θεραπείας (HR 0,28, 95% CI: 0,20, 0,38) με αυτή που παρατηρήθηκε κατά την αξιολόγηση του ερευνητή. Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) με αναλογίες κινδύνου (HRs) λιγότερο από 0,50 υπέρ των ασθενών που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία παρατηρήθηκαν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων ενθόπιπας ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνισμάτων και μετάλλαξης του EGFR (διαγραφρά στο εξώτιο 19 και L858R). Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη AURA3: Οι ασθενείς με συμπτωματικές, σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις, που δεν χρήζουν στεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση στη μελέτη. Η αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στην υποομάδα των 116/419 (28%) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη συνοψίζεται στον Πίνακα 6. Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ μέσω BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη στη μελέτη AURA3

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδη/ Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδη/ Καρβοπλατίνη)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ΚΝΣ ¹		
Ποσοστό ανταπόκρισης ΚΝΣ % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,1 (1,4, 21), P=0,015	
Διάρκεια της Ανταπόκρισης ΚΝΣ ²		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ		
Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	3 (1,2, 7,9), P=0,021	
Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ ³	N=75	N=41
Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	19 (25)	16 (39)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95% CI), P-τιμή	0,32 (0,15, 0,69), P=0,004	

¹ Το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης ΚΝΣ και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στον αξιολογούμενο για ανταπόκριση πληθυσμό [μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR] n=30 για το TAGRISSO και n=16 για τη χημειοθεραπεία. ² Μόνο με βάση ασθενείς με ανταπόκριση: η διάρκεια της ανταπόκρισης καθορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης καταγεγραμμένης ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) μέχρι εξέλιξης ή συμβάντος θανάτου· το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) καθορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση [πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση] ή σταθερή νόσος ≥ 6 εβδομάδες. ³ Η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης ΚΝΣ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στην πλήρη ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού [μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR] n=75 για το TAGRISSO και n=41 για τη χημειοθεραπεία. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO. Μια ανάλυση υποομάδων προκαθορισμένων ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, σχηματίστηκε στη μελέτη AURA3 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

Εικόνα 5. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, καρμύλη Kaplan Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη AURA3



Η μελέτη AURA3 επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν TLAGRISO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. **Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς.** Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και η ακετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. **Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα.** Το TLAGRISO βελτίωσε τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα που αναφέρθηκαν από ασθενείς, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, επιδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή από την έναρξη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη συνολική χρονική περίοδο από την ταυτοποίηση μέχρι 6 μήνες για 19 προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκδόσεων που αναφέρθηκαν σε πίνακες [απώλεια όρεξης, βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια και κόπωση], όπως φαίνεται στον Πίνακα 7. **Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων – Βασικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα – μέση μεταβολή από την έναρξη σε ασθενείς υπό TLAGRISO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία**

	Απώλεια όρεξης		Βήχας	
	TLAGRISO [279]	Χημειοθεραπεία [140]	TLAGRISO [279]	Χημειοθεραπεία [140]
Σκέλη				
N	239	97	228	113
Προσαρμοσμένος Μέσος Όρος	-5,51	2,73	-12,22	-6,69
Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)	-8,24 [-12,88, 3,60]		-5,53 [-8,89, -2,17]	
p-τιμή	p <0,001		p=0,001	

	Θωρακικό άλγος		Δύσπνοια	
	TLAGRISO [279]	Χημειοθεραπεία [140]	TLAGRISO [279]	Χημειοθεραπεία [140]
Σκέλη				
N	228	113	228	113
Προσαρμοσμένος Μέσος Όρος	-5,15	0,22	-5,61	1,48
Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)	-5,36 [-8,20, -2,53]		-7,09 [-9,86, -4,33]	
p-τιμή	p<0,001		p<0,001	

	Κόπωση	
	TLAGRISO [279]	Χημειοθεραπεία [140]
Σκέλη		
N	239	97
Προσαρμοσμένος Μέσος Όρος	-5,68	4,71
Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)	-10,39 [-14,55, -6,23]	
p-τιμή	p<0,001	

Ο προσαρμοσμένος μέσος όρος και οι εκτιμώμενες διαφορές λαμβάνονται από την ανάλυση του Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM). Το μοντέλο περιλάμβανε δεδομένα από ασθενείς, θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την έναρξη και αλληλεπίδραση βαθμολογίας συμπτωμάτων κατά την έναρξη ανά επίσκεψη και χρησιμοποιούσε ένα μη δομημένο πίνακα συνδιακυμάνσεων. **Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και ανάλυση βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας.** Οι ασθενείς υπό TLAGRISO είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης μίας κλινικά σημαντικής βελτίωσης μεγαλύτερης από 1 ίση με 10 βαθμούς στην παγκόσμια κατάσταση υγείας και της σωματικής λειτουργίας του ερωτηματολογίου EORTC C30 σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης με λόγο πιθανοτήτων (OR) παγκόσμιας κατάστασης υγείας 2,11 [95% CI 1,24, 3,67, p=0,007], λόγο πιθανοτήτων σωματικής λειτουργίας 2,79 [95% CI 1,50, 5,46, p=0,002]. **Προβλεπόμενη από ασθενείς με MMKP βελτίωση στη μετάβαση T790M AU-Raex και AURA2.** Δύο κλινικές μελέτες ενός σκέλους, ανοικτές επισημάνσεις, η AU-Raex (Φάση 2 κορτήρις Επέκτασης [n=201]) και η AURA2 [n=210] διεξήχθησαν σε ασθενείς με βητικό στη μετάβαση T790M του EGFR καρκίνου των πνευμόνων που είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου με μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, περιλαμβανομένης ενός EGFR TKI. Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKP βητικό στη μετάβαση T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από τη θεραπεία. Η κατάσταση μετάβασης T790M αξιολογήθηκε επίσης αναδρομικά χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TLAGRISO σε δόση 80 mg άπαξ ημερησίως. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας στις δύο αυτές δοκιμές ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 όπως εκτιμήθηκε μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR). Το δευτερεύοντα μέτρο εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριελάβαν τη Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) και την Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση (PFS). Το χαρακτηριστικό κατά την έναρξη του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (AU-Raex και AURA2) ήταν ως ακολούθως: διάμεση ηλικία 63 ετών, 13% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών, θήλεις (68%), Λευκοί (36%), Ασάτες (60%). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμική θεραπεία. Τριάντα ένα τοις εκατό (31%) [N=129] είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική θεραπεία (θεραπεία με EGFR-TKI μόνον), 68% [N=282] είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμικές. Εβδομήντα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν ποτέ καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν κατακόρυφη λειτουργική ικανότητα 0 ή 1 με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές σπληνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ [προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιστρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ] και 29% με πτυσσικές μεταστάσεις. Σάρντα επτά τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης (PFS) ήταν 12,6 μήνες. Στους 411 προβλεπόμενους ασθενείς βητικούς στη μετάβαση T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικεμικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν 66% [95% CI 61, 71]. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση μέσω BICR, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) ήταν 12,5 μήνες [95% CI 11, 1, NE]. Το ORR μέσω BICR στη μελέτη AU-Raex ήταν 62% [95% CI 55, 68] και 70% [95% CI 63, 77] στη μελέτη AURA2. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης (PFS) ήταν 11,0 μήνες 95% CI [9,6, 12,4]. Ποσοστό αντικεμικής ανταπόκρισης μέσω BICR άνω του 50% παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, περιλαμβανομένων της γραμμικής θεραπείας, της εθνικής προέλευσης, της ηλικίας και της περιοχής. Στον αξιολογισμό για ανταπόκριση πληθυσμό, 85% (223/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της πρώτης τομογραφίας (6 εβδομάδες), 94% (247/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της δεύτερης τομογραφίας (12 εβδομάδες). **Αεδομένης αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Φάσης 2 (AU-Raex και AURA2).** Διενεργήθηκε μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 στην υποομάδα των 50 [ανά τους 411] ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μετρήσιμες μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκε 54% ποσοστό αντικεμικής ανταπόκρισης του ΚΝΣ [27/50 ασθενείς, 95% CI 39,3, 68,2] με 12% αυτών των ανταποκρίσεων να είναι πλήρεις ανταποκρίσεις. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MMKP βητικό σε de novo μετάβαση T790M του EGFR. **Παθολογικά πληθυσμοί.** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TLAGRISO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον MMKP [βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση]. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.** Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της οισμερπινίλης έχουν προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με MMKP. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινόμενη κάθαρση πλάσματος της οισμερπινίλης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος όγκος κατανομής 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οισμερπινίλης άπαξ ημερησίως επιφέρει κατά προσέγγιση 31άδα συσσώρευση ενώ οι εκθέσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται τυπικά εντός εύρους 1,6 φορές κατά το μεσοδιάστημα της 24ωρης χορήγησης. **Απορρόφηση.** Μετά την από του στόματος χορήγηση του TLAGRISO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερπινίλης επιτυγχάνονται επί 5 ημέρες, δεν επηρεάζονται ή εκθέσει της οισμερπινίλης (αύξηση της AUC και της C_{max} κατά 7% και 2% αντίστοιχα), με το 90% CI για τον λόγο της έκθεσης να περιλαμβάνεται εντός του ορίου 80-125%. **Κατανομή.** Η πληθυσμιακή εκτίμηση του μέσου όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση [Vss/F] για την οισμερπινίλη είναι 918 L, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η in-vitro πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οισμερπινίλης της οισμερπινίλης σε κλινικά σημαντικό βαθμό [αύξηση της AUC κατά 6% (90% CI -5, 19) και μείωση της C_{max} κατά 7% (90% CI -19, 6)]. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ένα δοκίμιο των 80 mg όπου το γαστρικό pH αυξήθηκε μέσω χορήγησης ομεπραζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οισμερπινίλης [αύξηση της AUC και της C_{max} κατά 7% και 2% αντίστοιχα], με το 90% CI για τον λόγο της έκθεσης να περιλαμβάνεται εντός του ορίου 80-125%. **Κατανομή.** Η in-vitro πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οισμερπινίλης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οισμερπινίλη συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος φουράριου και ανθρώπου, την ανθρώπινη πρωτεΐνη του ορού και τα πλαστικόταρα φουράριου και ανθρώπου. **Βιομετασχηματισμός.** In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η οισμερπινίλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Ωστόσο με τα σημερινά διαθέσιμα στοιχεία, εναλλακτικές μεταβολικές οδοί δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως. Με βάση in vitro μελέτες, έχουν

αντικνευτεί 2 φαρμακολογικά δραστικά μεταβολίτες [AZ7550 και AZ5104] στο πλάσμα προκλινικών ειδών και ανθρώπων μετά από χορήγηση από του στόματος με οισμερτίνη/η, ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστικότητα τόσο σε μεταλλάξιμο όσο και σε φυσικού τύπου EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφανίστηκαν βραδέως στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο [ελάχιστο-μέγιστο] t_{max} 24 [4-72] και 24 [6-72] ωρών, αντίστοιχα. Στο ανθρώπινο πλάσμα, η μικρή οισμερτίνη αντιστοιχούσε σε 0,8%, με τους 2 μεταβολίτες να αναστοφούν 0,08% και το 0,07% της συνολικής ραδιενέργειας με το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας να είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η γεωμετρική μέση έκθεση των AZ5104 και AZ7550, με βάση την AUC, ήταν κατά προσέγγιση 10% έκαστη της έκθεσης της οισμερτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η κύρια μεταβολική οδός της οισμερτίνης ήταν η οξείδωση και η απάλκνωση. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν οισμερτίνη/η και ο AZ5104 και ο AZ7550, αντιστοιχούσαν σε κατά προσέγγιση 1,9, 6,6 και 2,7% της δόσης ενώ μια κυστεϊνική ένωση προσέθηκε (M21) και ένας άγνωστος μεταβολίτης (M25) αντιστοιχούσαν σε 1,5% και 1,9% της δόσης, αντίστοιχα. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη αποτελεί ανταγωνιστικό αναστολέα των CYP3A4/5 αλλά όχι των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 2E1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη/η δεν είναι αναστολέας των UGT1A1 και UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε επίπεδο ήπατος. Η εντερική αναστολή του UGT1A1 είναι πιθανή αλλά η κλινική της επίδραση δεν είναι γνωστή. **Αποβολή.** Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg, το 67,8% της δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα (1,2% ως μικρή ένωση) ενώ 14,2% της χορηγούμενης δόσης (0,8% ως μικρή ένωση) ανευρέθη στα ούρα μέσω συλλογής δειγμάτων ούρων για έως 84 ημέρες. Η αποβάλλεται οισμερτίνη/η αντιστοιχούσε σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα. Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η οισμερτίνη/η δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, η οισμερτίνη/η δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 και MATE2K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. **Επίδραση της οισμερτίνης στην P-gp και την BCRP.** Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη/η αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο δεν είναι πιθανό να προκληθούν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες από την οισμερτίνη/η στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η οισμερτίνη/η είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ειδικά κλινικά συμπτώματα.** Σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (n=1367), δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση [AUCss] και της ηλικίας του ασθενούς (εύρος: 25 έως 91 έτη), του φύλου (65% θήλειο), της εθνικότητας προέλευσης [ηπειρωθωνογενών Λευκών, Ασιατών, Ιαπωνών, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών], γραμμής βραχίονας και των συνδεδεμένων καπνισμάτων [n=34 νυν καπνιστές, n=419 πρώην καπνιστές]. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντική συμμεταβολή με μικρότερη από 20% μεταβολή της AUCss της οισμερτίνης/η αναμενόμενη σε εύρος σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστημότητα), όταν συγκρίθηκε με την AUCss για διάμεσο σωματικό βάρος 61 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις ακραίες τιμές του σωματικού βάρους, από <43 kg έως >88 kg, το ποσοστό του μεταβολισμού AZ5104 κυμάνθηκε από 11,8% έως 9,6% ενώ για τον AZ7550 κυμάνθηκαν από 12,8% έως 8,1%, αντίστοιχα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η λευκαμιατική ορώ του ασθενούς υποβλήθηκε ως σημαντική συμμεταβολή με μεταβολή <30% στην AUCss της οισμερτίνης/η αναμενόμενη σε εύρος λευκαμιατικής από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστημότητα), όταν συγκρίθηκε με την AUCss για τη διάμεση λευκαμιατική κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξετάστηκαν διαφορών με το σωματικό βάρος ή τις λευκαμιατικές κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Η οισμερτίνη/η αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικούς τύπους προχωρημένων συμπτωμάτων άγχων και με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, μέσος όρος βαθμολογίας = 5,3, n=7) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B, μέσος όρος = 8,2, n=5) δεν παρουσίασαν καμία αύξηση στην έκθεση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία [n=10] μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg. Η γεωμετρική μέση αναλογία [90% CI] της AUC και της C_{max} της οισμερτίνης/η ήταν 63,3% [47,3, 84,5] και 51,4% [36,6, 72,3] σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 68,4% [49,6, 92,4] και 60,7% [41,6, 88,6] αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία· για τον μεταβολίτη AZ5104 η AUC και η C_{max} ήταν 65,6% [43,4, 101,9] και 66,3% [45,3, 96,9] σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 50,9% [31,7, 61,6] και 44,0% [28,9, 67,1] αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν υπήρξε συσχετισμός μεταξύ των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χολερυθρίνη) και της έκθεσης της οισμερτίνης/η. Ο δείκτης της ηπατικής λειτουργίας, λευκαμιατική ορώ, έδειξε επίδραση στη ΦΚ της οισμερτίνης/η. Οι κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν απέκλιναν ασθενείς με AST ή ALT >2,5x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN], ή εξετάστη υποκειμενική κακοήθεια, >5,0x ULN ή με ολική χολερυθρίνη >1,5x ULN. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση 134 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1.216 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις της οισμερτίνης/η ήταν παρόμοιες. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). **Νεφρική δυσλειτουργία.** Σε μία κλινική δοκιμή, ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15 έως κάτω από 30 mL/min, n=7) παρουσίασαν 1,85 φορές αύξηση της AUC (90% CI, 0,94, 3,64) και 1,19 φορές αύξηση της C_{max} (90% CI, 0,69, 2,07) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min, n=8) μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg από του στόματος. Επιπλέον, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση 593 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 60 έως κάτω από 90 mL/min), 254 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 30 έως κάτω από 60 mL/min), 5 ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15 έως κάτω από 30 mL/min) και 502 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία [μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min], οι εκθέσεις της οισμερτίνης/η ήταν παρόμοιες. Ασθενείς με CLcr μικρότερο από ή ίση με 10 mL/min δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές. **3.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.** Τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους συνίστατο σε στροφικές φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επεδράσαν στο επιθήλιο του κερατοειδούς κτών (συνδεόμενες από ημιασθένεια και βολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους κατά την οφθαλμολογική εξέταση), τον γαστρεντερικό σωλήνα [ηπειρωθωνογενής της γλώσσας], το δέρμα και τα αναπνευστικά συστήματα του άρρενος και του θήλεος με δευτεροπαθείς μεταβολές στον σπλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις πλάσματος που ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τη θεραπευτική δόση των 80 mg. Τα ευρήματα, που παρουσιάστηκαν μετά από 1 μήνη χορήγησης, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μηνός ακολουθώντας της διακοπής της χορήγησης, με την εξομάλυνση της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του

κερατοειδούς. Η οισμερτίνη/η διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πειθκού cynomolgus [ενδοφλέβια χορήγηση], του αρουραίου και του ποντικού [από του στόματος χορήγηση]. Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οισμερτίνη/η και ο μεταβολίτης της [AZ5104] αναστέλλουν τον διάλυο που κωδικοποιείται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc [Καρδιογενέση και μεταβολισμός]. Μελέτες καρδιογενέσεως δεν έχουν πραγματοποιηθεί με την οισμερτίνη/η. Η οισμερτίνη/η δεν προκαλεί γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες. **Αναπαραγωγική τοξικότητα.** Εκφυλιστικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στους όρχις αρουραίων και σκύλων που εκτέθηκαν στην οισμερτίνη/η για ≥ 1 μήνη και υπήρξε μείωση της αρρενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οισμερτίνη/η επί 3 μηνών. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα παθολογικά ευρήματα στους όρχις που παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνη χορήγησης ήταν αναστρέψιμα στους αρουραίους, ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αναστρέψιμότητα αυτών των βλαβών στους σκύλους. Βάσει μελετών με ζώα, η γονιμότητα σε θήλεα άτομα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με οισμερτίνη/η. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνωστου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στις ωοθήκες και λέπτυνση του επιθηλίου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οισμερτίνη/η για ≥ 1 μήνη σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις ωοθήκες μετά από 1 μήνη χορήγησης ήταν αναστρέψιμα. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, χορήγηση οισμερτίνης/η 20 mg/kg/ημέρα (περίπου ίση με τη συνιστώμενη ημερήσια κλινική δόση των 80 mg) δεν είχε επιπτώσεις στον κύκλο του αίματος ή τον αριθμό των θηλυκών που μόνον άνηκαν, αλλά προκάλεσε πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ενδείξεις ανεπάρκειας μετά από 1 μήνη διακοπής της δόσης. Σε μια μελέτη τροποποίησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης στον αρουραίο, η οισμερτίνη/η προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούσες αρουραίες πριν από την εμβρυϊκή εμφύτευση. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ανεκτή από τη μητέρα δόση 20 mg/kg/όπου η έκθεση ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 80 mg ημερησίως [με βάση τη συνολική AUC]. Έκθεση σε δόσεις 20 mg/kg και άνω κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οισμερτίνη/η χορηγήθηκε σε κυοφορούσες θήλες αρουραίες κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οισμερτίνη/η και τους μεταβολίτες της στα θηλάζοντα νεογνά και επιπλέον μείωση της επιβίωσης των νεογνών και ελλιπής ανάπτυξη (σε δόσεις 20 mg/kg και άνω).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Πυρήνας διακίου Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυταρίνη, Υδρογερμολιουκταρίνη χαμηλής οσμωτικότητας, Στεατυλοφοσφορικό νάτριο. **Επιπλέον διακίου Πολυβινυλαικόλη, Διοξείδιο τιτανίου (E 171), Πολυαυθενλογλυκόλη 3350, Τάλκης, Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172), Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172), Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E 172). 6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. **6.5 Φύση και στατιστικά του περιεκτό:** Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτί των 30 x 1 διακίου (3 κυψέλων). Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτί των 28 x 1 διακίου (4 κυψέλων). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Σουηδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. EU/1/16/1086/002 80 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. EU/1/16/1086/003 40 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. EU/1/16/1086/004 80 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 2 Φεβρουαρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης 12 Δεκεμβρίου 2016. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 03.09.2020. Λεπτομέρειες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Προϊόν	Υπολογιζόμενη Νοσοκομιακή Τιμή	Χονδρική Τιμή	Λιανική Τιμή
TAGRISSO F.C.TAB 40MG/TAB 30 διακία σε διάρτηρες κυψέλες- alu/lu	5059.21	5626.89	6083.8
TAGRISSO F.C.TAB 80MG/TAB 30 διακία σε διάρτηρες κυψέλες- alu/lu	5059.21	5626.89	6083.8



Σημειώσεις

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

