

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

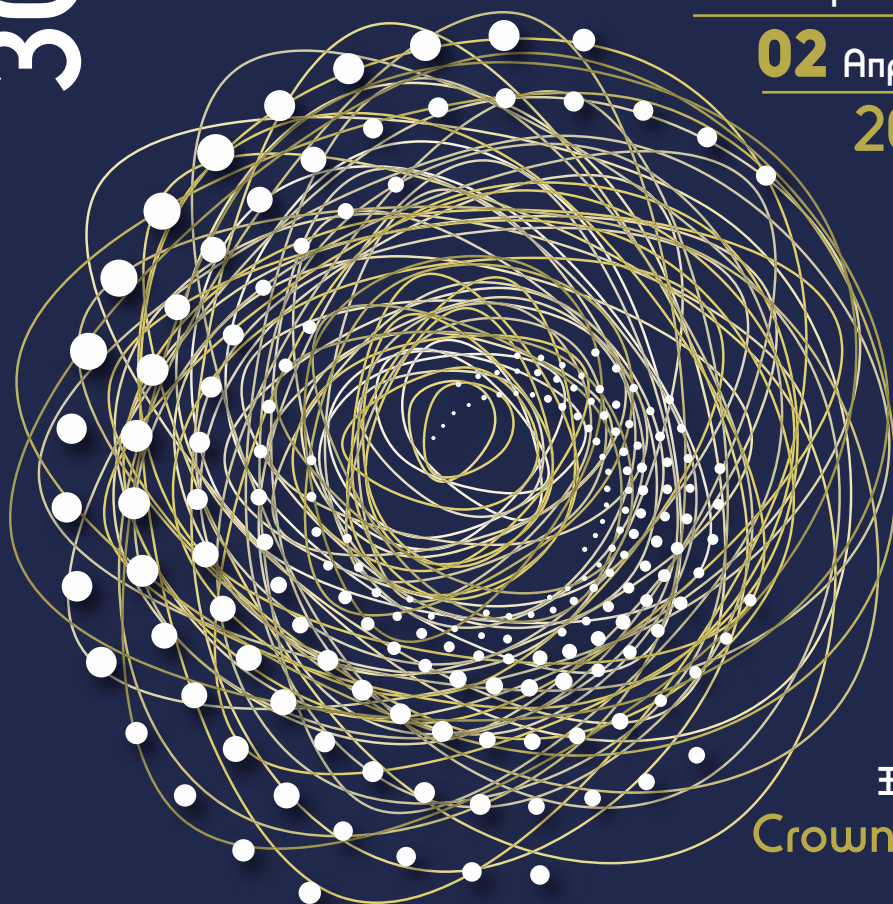
30^ο Έτος

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική
Παθολογία»

31 Μαρτίου **ΕΛΣ**

02 Απριλίου
2022



Ξενοδοχείο
Crowne Plaza
Αθήνα

Αιγίδα:



Ιατρική Σχολή
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών

Διοργάνωση:

- Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Ελληνική Εταιρεία Καρκίνου Πνεύμονα (ΕΛΕΚΑΠ)
- Ογκολογικό Κέντρο Ιατροβιολογικής Εκπαίδευσης & Έρευνας (ΟΚΙΒΕΕ)

Θα χορηγηθούν 24 Μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD)

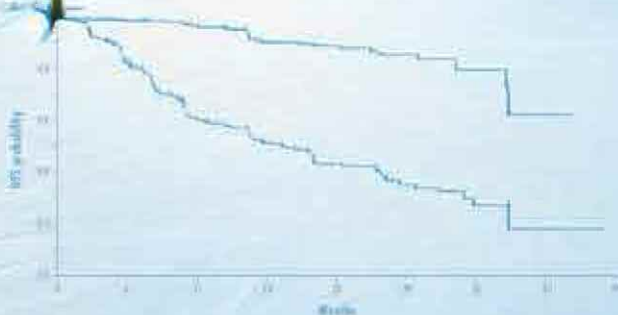
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΟΝ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟ EGFR ΜΜΚΠ

Η ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ▼TAGRISSO ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ



Η επικουρική χορήγηση Tagrisso
μειώνει τον κίνδυνο
υποτροπής ή θανάτου κατά **83%¹**



ΤΟ TAGRISSO ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΓΙΑ:

- την επικουρική θεραπεία μετά την πλήρη εκτομή του όγκου σε ενήλικες ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σταδίου IB-IIIa, των οποίων οι όγκοι έχουν απαλοιφές στο εξώνιο 19 ή μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώνιο 21 (L858R) του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).²
- τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.²
- τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR.²

▼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.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: βαθμού>3. Διάρροια 2%. Πονοκέφαλος 1%.

TAGRISSO F.C. TAB 40MG/TAB 30- δισκία σε διάτρητες κυψέλες - alu/lu 5059,21 5626,89 6083,8
TAGRISSO F.C. TAB 80MG/TAB 30- δισκία σε διάτρητες κυψέλες - alu/lu 5059,21 5626,89 6083,8

1. Wu Y-L, Tsui M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2027071.

2. AstraZeneca Pharmaceuticals. TAGRISSO® (osimertinib). Summary of Product Characteristics, 2021

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

TAG/00056/1/0921


TAGRISSO®
osimertinib

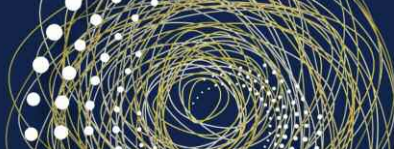


30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Με ιδιαίτερη τιμή και χαρά σας καλωσορίζουμε στις «ΗΜΕΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ» που για 30^η συνεχόμενη χρονιά, διοργανώνει η Γ' Παθολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και θα πραγματοποιηθούν υβριδικά από 31 Μαρτίου έως 2 Απριλίου 2022.

Επί 30 έτη, οι «Ημέρες Παθολογίας» αποτελούν ένα σημαντικό ετήσιο γεγονός για τους κλινικούς ιατρούς στον χώρο της Παθολογίας. Με διευρυμένη, επίκαιρη θεματολογία, με διακεκριμένους ομιλητές καταξιωμένους στο γνωστικό τους αντικείμενο.

Το φετινό πρόγραμμα δίνει ιδιαίτερη βαρύτητα στα κλινικά προβλήματα της νοσοκομειακής ιατρικής και στα καθημερινά διλήμματα κατά την αντιμετώπιση των ασθενών και επίσης θα γίνει αποτίμηση της μέχρι τώρα πορείας της πανδημίας COVID-19 καθώς και παρουσίαση των νέων θεραπευτικών επιλογών που αναδύονται. Η συμμετοχή στο επιστημονικό πρόγραμμα ιατρών από όλες τις ειδικότητες της Παθολογίας ενθαρρύνει τον έντονα διαδραστικό χαρακτήρα του Συνεδρίου.

Για άλλη μία χρονιά, στο φετινό πρόγραμμα συμπεριλάβαμε συνεδρίες φοιτητών και ειδικευομένων ιατρών καθώς στόχος μας είναι πάντα η ενεργός συμμετοχή της νέας γενιάς συναδέλφων στις εκδηλώσεις της Γ' Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συμμετέχοντες καθώς και τους συνεργάτες της Κλινικής μας που κάθε χρόνο συμμετέχουν στον σχεδιασμό και την επιμέλεια του προγράμματος ώστε να επιτευχθεί ένα αποτέλεσμα αντάξιο των προσδοκιών σας.

Με χαρά και ενθουσιασμό, λοιπόν, σας καλωσορίζουμε στο 30^ο έτος των «Ημερών Παθολογίας».

Οι Πρόεδροι της Οργανωτικής Επιτροπής

Γεώργιος Σ. Στεργίου
Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Κωνσταντίνος Ν. Συρίγος
Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.



PRIX GALIEN GREECE
Athina 2021

ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
www.prixgalien.gr

IMFINZI®
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMFINZI 50mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50mg durvalumab. Ένα φιαλίδιο των 2,4mL πυκνού διαλύματος περιέχει 120mg durvalumab. Ένα φιαλίδιο των 10mL πυκνού διαλύματος περιέχει 500mg durvalumab. Το durvalumab παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωθήκης από Κινεζικούς κρικητούς) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 2132040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

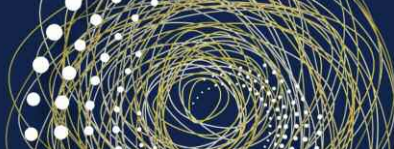
Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.

IMFINZI C/S.SOL.IN 50MG/ML 1 vial x10mL: Λ.Τ 2.487,34€, Χ.Τ 2.283,75€, Ν.Τ 2.053,35€.
IMFINZI C/S.SOL.IN 50MG/ML 1 vial x2.4mL: Λ.Τ 627,47€, Χ.Τ 548,10€, Ν.Τ 492,80€.

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



Αγρησιλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195, Τηλ. παραγγελιών: 216 2000000, Fax: 210 5596973
www.astrazeneca.gr



ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι:

Κωνσταντίνος Ν. Συρίγος

Καθηγητής Παθολογίας, ΕΚΠΑ

Γεώργιος Σ. Στεργίου

Καθηγητής Παθολογίας, ΕΚΠΑ

Μέλη:

Ιωάννης Γκιάζος

Πνευμονολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ

Αναστάσιος Κόλλιας

Παθολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ

Μαρία Κοπελιά

Παθολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Ηλίας Κοττέας

Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Γεωργία Κούρτη

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Γεώργιος Μπάμιας

Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κοσμάς Πανταζόπουλος

Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ

Γαρυφαλλιά Πουλάκου

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Ανδριανή Χαρπίδου

Πνευμονολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

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

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

SANDOZ A Novartis
Division

KAK: Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

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

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



Πρωτεύεται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
145 68 Κρυσσάνερι, Αττικής, Ελλάδα

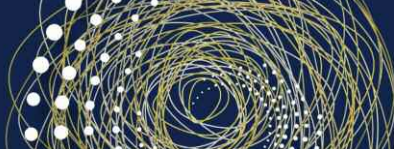
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΕΜΠΤΗ

31 ΜΑΡΤΙΟΥ**2 0 2 2****09:00-10:00****Διλήμματα στην Παθολογία (I)****Προεδρείο: Ν. Συμεωνίδης, Θ. Ντισσοτόλης, Δ. Κουτερέ**

09:00-09:20

Παρουσίαση περιστατικού (1)

Θ. Κανέλλης

09:20-09:40

Παρουσίαση περιστατικού (2)

Β. Ράπτη

09:40-10:00

Παρουσίαση περιστατικού (3)

Ε. Βρίκος**10:00-11:00****Διαχείριση πνευμονικής εμβολής****Προεδρείο: Β. Τζαβάρα, Α. Κόλλιας**

10:00-10:20

Διάγνωση και θεραπεία πνευμονικής εμβολής

Ι. Δημητρουλής

10:20-10:40

Η χρήση των NOACs

Ε. Δημακάκος

10:40-11:00

Η συμβολή του επεμβατικού ακτινολόγου

Ν. Πτώχης**11:00-11:20****Διάλειμμα****11:20-12:20****Πνευμονολογικά θέματα στην Παθολογία****Προεδρείο: Θ.Ι. Βασιλακόπουλος, Χ. Ρούτση**

11:20-11:40

Σύγχρονη θεραπεία με εισπνεόμενα στη ΧΑΠ

Μ. Μάνη

11:40-12:00

Πνευμονία της κοινότητας: κατευθυντήριες οδηγίες στην ελληνική πραγματικότητα

Α. Λιαπικού

12:00-12:20

Εξατομικευμένη θεραπεία στο άσθμα

Π. Μπακάκος**12:20-12:30****Διάλειμμα****12:30-13:00****Διάλεξη****Προεδρείο: Γ. Στρατάκος, Α. Χαρπίδου**

Στρατηγική προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου πνεύμονα

Ι. Γκιόζος**13:00-14:00****Δερματικές εκδηλώσεις στην Παθολογία****Προεδρείο: Α. Στρατηγός, Ε. Παπαδανίδ**

13:00-13:20

Φλεγμονώδεις δερματοπάθειες και παθολογικές συν-νοσηρότητες

Μ. Παπουτσάκη

13:20-13:40

Στοματικές εκδηλώσεις παθολογικών νοσημάτων

Ε. Γκάγκρη

13:40-14:00

Σοβαρές δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα: ορθή διάγνωση και αντιμετώπιση

Β. Νικολάου**14:00-16:00****Μεσημβρινή Διακοπή****16:00-17:00****Πρόληψη σε νεοπλασματικές παθήσεις****Προεδρείο: Η. Κοττέας, Γ. Ευαγγέλου**

16:00-16:15

Πρόληψη καρκίνου μαστού

Ο.Ζ. Βελουδίου

16:15-16:30

Πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας

Α. Καραχάλιου

16:30-16:45

Πρόληψη καρκίνου εντέρου

Ι. Καπετάνιος

16:45-17:00

Πρόληψη καρκίνου προστάτη

Δ. Χούτος



www.demo.gr

Προοπτική για την Ελληνική Οικονομία

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



960+
εργαζόμενοι



57%
των εργαζομένων είναι
ηλικίας κάτω των 40 ετών



57.000 Τ.μ.
συνολική έκταση



4
μονάδες παραγωγής



85+
χώρες
δραστηριοποίησης



84%
της ετήσιας παραγωγής
εξάγεται σε 5 ηπείρους



2.500+
εγκεκριμένα
σκευάσματα



27
βραβεία για την
επιχειρηματική πορεία και
την κοινωνική υπευθυνότητα

**Ελληνικά Φάρμακα
με Παγκόσμια Εμβέλεια**



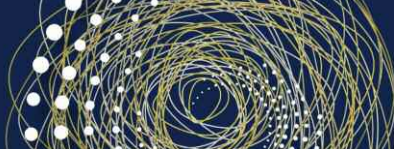
DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΠΕΜΠΤΗ

31 ΜΑΡΤΙΟΥ

2022

17:00-18:00

Θέματα οστεοπόρωσης στην Παθολογία**Προεδρείο: Μ. Πέππα, Ε. Λαμπρινουδάκη**

17:00-17:20

Οστεοπενία-οστεοπόρωση: καταγματικός κίνδυνος

Α. Μαντά, Σ. Γιαννούτσος

17:20-17:40

Φαρμακευτική οστεοπόρωση

Ι. Μαυροειδή, Μ. Κρανιά

17:40-18:00

Αντιμετώπιση οστεοπόρωσης: πότε, πώς, πόσο;

Μ. Πέππα

18:00-18:30

Διάλειμμα

18:30-19:30

Λοιμώξεις: πρόληψη και θεραπεία το 2022**Προεδρείο: Ε. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Α. Στούπη**

18:30-18:50

Εμβολιασμοί ενηλίκων

Μ. Σαμάρκος

18:50-19:10

Νεότερα αντιβιοτικά

Ε. Γιαννιτσιώτη

19:10-19:30

Σύγχρονη αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων

Α. Αργυράκη

19:30-20:30

Τελετή Έναρξης**Προεδρείο: Κ. Συρίγος, Γ. Στεργίου**

Βράβευση Αριστούχων Προπτυχιακών και Μεταπτυχιακών Φοιτητών
Γ' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ακαδημαϊκού Έτους
2020-2021

Βράβευση Ομότιμου Καθηγητή Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ **Χρήστου Δ. Λιάπη**

Εναρκτήρια Διάλεξη

Αγγειακές παθήσεις: παθογένεια και προοπτικές της
συχνότερης αιτίας θανάτου και αναπηρίας

Χ. Λιάπης

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

1 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

09:00-10:00

Διλήμματα στην Παθολογία (II)**Προεδρείο: Γ. Καραπάτη, Μ. Κουβελέτσου**

09:00-09:20

Παρουσίαση περιστατικού (1)

Γ. Κοκκότης

09:20-09:40

Παρουσίαση περιστατικού (2)

Β. Ντουσόπουλος

09:40-10:00

Παρουσίαση περιστατικού (3)

Α. Μαντά

10:00-11:00

Διαγνωστική προσέγγιση αναιμίας**Προεδρείο: Π. Παναγιωτίδης, Θ.Π. Βασιλακόπουλος**

10:00-10:20

Μακροκυτταρικές αναιμίες

Φ. Πανίτσας

10:20-10:40

Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία

Θ. Λεωνιδοπούλου

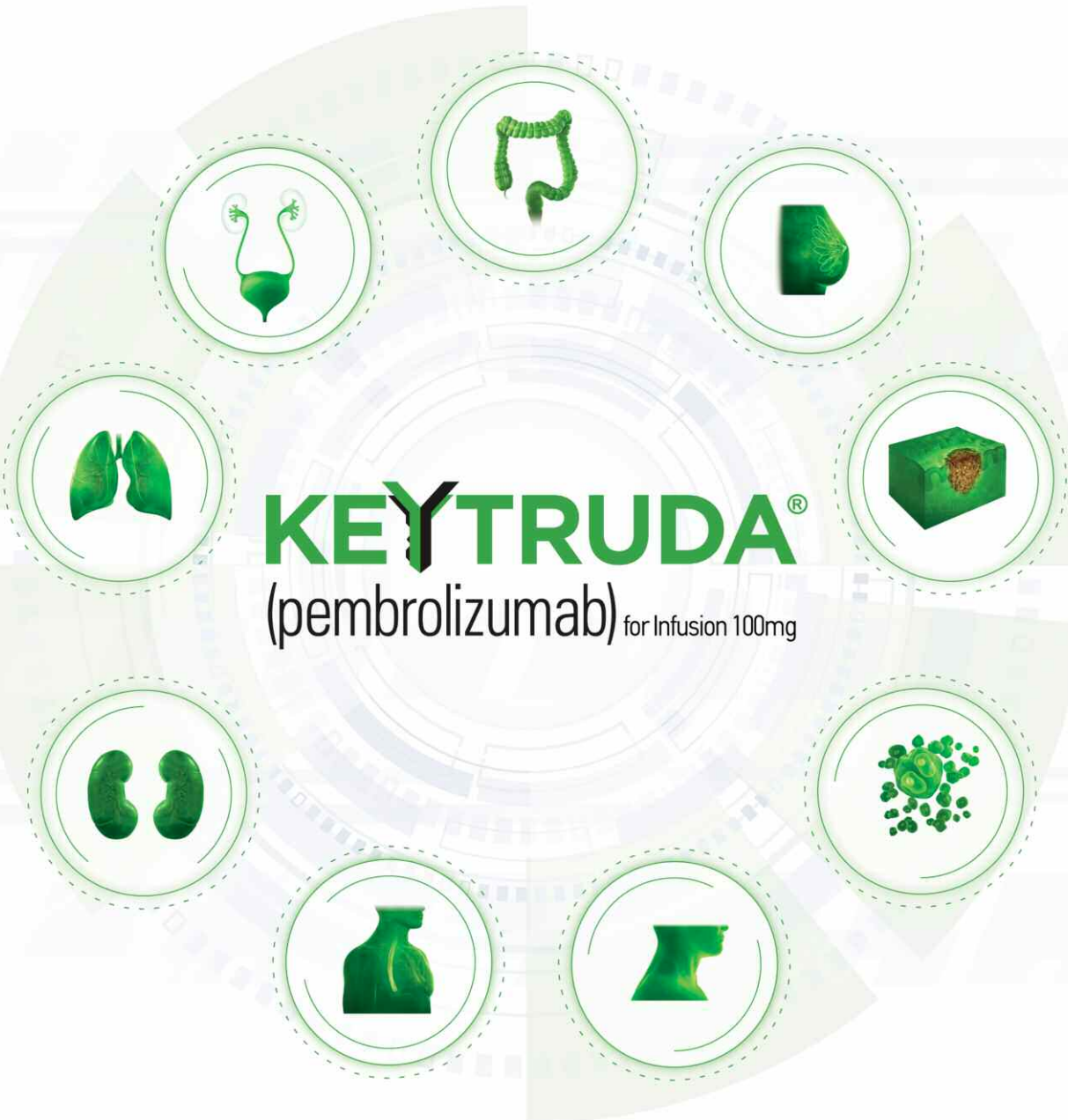
10:40-11:00

Σιδηροπενική αναιμία

Σ. Καρακατσάνης

11:00-11:30

Διάλειμμα



KEYTRUDA[®]

(pembrolizumab) for Infusion 100mg

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA[®], 19 Οκτωβρίου 2021
KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.610,63 € (Χ.Τ) 2.836,45 € (Λ.Τ) 2.347,25 € (Ν.Τ)



MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Αττική
Αρ. ΓΕΜΗ 121808101000

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

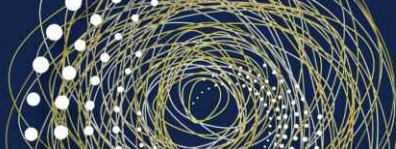
GR-KEY-00474 1260-04112021-KEY

30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 1 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

11:30-12:30	Ειδικά θέματα της Παθολογίας <i>Προεδρείο: Γ. Δαΐκος, Σ. Ντουράκης</i>	
11:30-11:50	Προσέγγιση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου	Δ. Οικονομοπούλου
11:50-12:10	Αξιολόγηση - διερεύνηση παραπρωτεϊναιμίας	Σ. Δελήμπαση
12:10-12:30	Μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών	Α. Ασημακοπούλου
12:30-13:00	Διάλεξη <i>Προεδρείο: Μ. Βουλγαρέλης, Π. Σφηκάκης</i> Εξελίξεις στη θεραπεία αμυλοείδωσης	Ε. Καστρίτης
13:00-14:00	Γαστρεντερολογικά θέματα στην Παθολογία <i>Προεδρείο: Γ. Παπαθεοδωρίδης, Γ. Μπάμιας</i>	
13:00-13:20	Διαχείριση λειτουργικών διαταραχών ανώτερου πεπτικού	Γ. Καραμανώλης
13:20-13:40	Διαχείριση ευερέθιστου εντέρου	Ν. Βιάζης
13:40-14:00	Θεραπευτικός αλγόριθμος αιμορραγίας κατώτερου πεπτικού	Ι. Παπανικολάου
14:00-16:00	Μεσημβρινή Διακοπή	
16:00-17:00	Πρόληψη μεταβολικών παθήσεων <i>Προεδρείο: Κ. Πανταζόπουλος, Η. Καράμπελας</i>	
16:00-16:15	Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου	Α. Καρβελά
16:15-16:30	Πρόληψη οστεοπόρωσης	Α. Χατζημιχαηλίδου
16:30-16:45	Πρόληψη επιπλοκών σακχαρώδη διαβήτη	Ε. Χάμου
16:45-17:00	Πρόληψη κίρρωσης ήπατος	Η. Στραβοδήμου
17:00-18:00	Ηπατολογικά θέματα στην Παθολογία <i>Προεδρείο: Ι. Κοσκίνας, Χ. Μπιρμπίλης, Μ. Παγώνη</i>	
17:00-17:20	Λοιμώξεις σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος	Α. Αλεξοπούλου
17:20-17:40	Χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια	Μ. Ντόιτς
17:40-18:00	Μη αλκοολική ηπατίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο	Ι. Βλαχογιαννάκος
18:00-18:30	Διάλειμμα	
18:30-19:10	Διαβητολογικά θέματα στην Παθολογία <i>Προεδρείο: Ε. Μπουτάτη, Α. Πεφάνης</i>	
18:30-18:50	Νεότερες θεραπείες στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι	Σ. Λιάτης
18:50-19:10	Διαβητικό πόδι	Μ. Κοπελιά

Υπερβαίνοντας τον Φόβο του Τρυπήματος



PELGRAZ ACC 02: 12/2021

WinMedica
Serving Health for Life

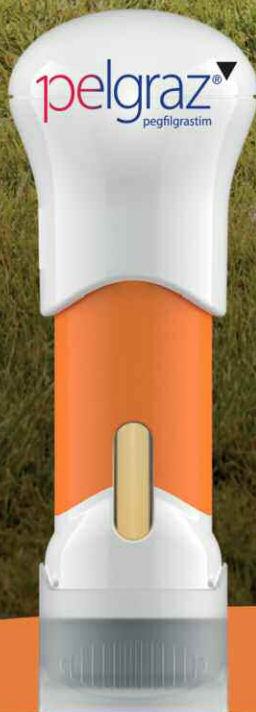
Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας
Accord Healthcare S.L.U.

accord
The Evolution of Generics

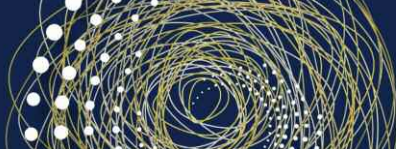
Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του εντύπου.
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ από την Win Medica A.E. κατόπιν αιτήσεως.

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

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



Orlik G, Vishni V, Comlewski M, Matczak J. Poster Board 071: Can Fear Of Injection Be Managed By Autoinjectors? Internet. Society With Healthcare Professionals About Neutropenic Patients. European Journal of Oncology Pharmacy. October 2018;Vol. 13:Issue 15:14-165.



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 1 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

19:10-20:10 Αξιολόγηση - πρόληψη επιπλοκών στον σακχαρώδη διαβήτη
Προεδρείο: Ι. Μπολέτης, Ε. Χατζηαγγελάκη

19:10-19:30 Διαβητική νευροπάθεια

Ν. Παπάνας

19:30-19:50 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Π. Θεοδοσιάδης

19:50-20:10 Διαβητική νεφροπάθεια

Δ. Βλαχάκος

ΣΑΒΒΑΤΟ 2 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

09:00-10:00 Συστηματικές αγγειίτιδες
Προεδρείο: Δ. Βασιλόπουλος, Π. Τρόντζας

09:00-09:20 Σύγχρονη ταξινόμηση

Ε. Αργυρίου

09:20-09:40 Διαγνωστικός αλγόριθμος

Χ. Τσαλαπάκη

09:40-10:00 Βασικές αρχές θεραπειάς

Χ. Κουτσιανάς

10:00-11:00 Διαγνωστικά προβλήματα στην ενδοκρινολογία
Προεδρείο: Γ. Μαστοράκος, Μ. Κουτσιλιέρης

10:00-10:20 Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

Σ. Πάσχου

10:20-10:40 Αδιάγνωστος υπερθυρεοειδισμός

Ε. Σουβατζόγλου

10:40-11:00 Τυχαίωμα επινεφριδίων

Γ. Καλτσάς

11:00-11:30 Διάλειμμα

11:30-12:30 Νέες κατευθύνσεις στην αντιμετώπιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου
Προεδρείο: Κ. Τούτουζας, Κ. Τσιούφης

11:30-11:50 Υπέρταση

Γ. Στεργίου

11:50-12:10 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Ν. Τεντολούρης

12:10-12:30 Υπερλιπιδαιμία

Λ. Ραλλίδης

12:30-13:30 Εξελίξεις στην πρόληψη και αντιμετώπιση ΑΕΕ
Προεδρείο: Γ. Τσιβγούλης, Ε. Μανιός

12:30-12:50 Διερεύνηση και αντιμετώπιση ασυμπτωματικού ασθενούς με μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις

Σ. Βασιλοπούλου

12:50-13:10 Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ισχαιμικό ΑΕΕ: σε ποιους και για πόσο;

Σ. Μαρούση

13:10-13:30 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ΑΕΕ, σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής

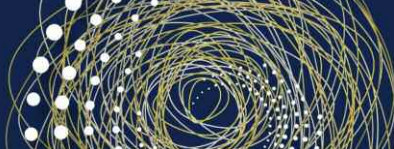
Ε. Κορομπόκη

30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΣΑΒΒΑΤΟ

2 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

13:30-14:00	Διάλεξη Προεδρείο: Α. Μαριόλη, Σ. Τσαγκούλη Ο ρόλος της φαρμακευτικής κάνναβης στον χρόνιο πόνο	Ζ. Κοντούλη
14:00-16:00	Μεσημβρινή Διακοπή	
16:00-17:00	Νεότερες Θεραπείες Προεδρείο: Γ. Φιλιππάτος, Α. Ράπτης	
16:00-16:20	Στη νεφρική νόσο	Σ. Μαρινάκη
16:20-16:40	Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	Α. Θανοπούλου
16:40-17:00	Στην καρδιακή ανεπάρκεια	Ε. Βαβουρανάκης
17:00-18:00	COVID-19: μετά την οξεία λοίμωξη Προεδρείο: Α. Κοτανίδου, Γ. Πουλάκου	
17:00-17:20	Μετά-οξεία COVID-19 λοίμωξη: η εμπειρία του εξωτερικού ιατρείου	Ε. Κάκαλου
17:20-17:40	Μετά-οξεία COVID-19 λοίμωξη: η εμπειρία του πνευμονολόγου	Ε. Μ. Αντωνογιαννάκη
17:40-18:00	Μετά-οξεία COVID-19 λοίμωξη: η εμπειρία στην πρωτοβάθμια περίθαλψη	Μ. Γαβανά
18:00-19:30	COVID-19: παρόν και μέλλον Προεδρείο: Κ. Συρίγος, Σ. Λουκίδης	
18:00-18:20	Τρέχοντα εμβολιαστικά σχήματα έναντι COVID-19: γιατί, ποιος και πότε;	Μ. Ψυχογιού
18:20-18:40	Αντι-ιικά φάρμακα	Β. Σακκά
18:40-19:00	Επιδημιολογικά μοντέλα πρόβλεψης για την αναχαίτιση της πανδημίας στην Ελλάδα	Δ. Παρασκευής
19:00-19:30	Γιατί η πανδημία καλά κρατεί διεθνώς; Υπάρχουν εναλλακτικά σενάρια διαφυγής;	Ι. Ιωαννίδης
19:30-19:45	Λήξη – Συμπεράσματα	

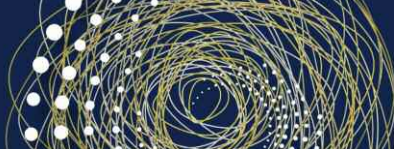


30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

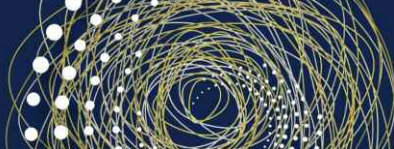
Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»

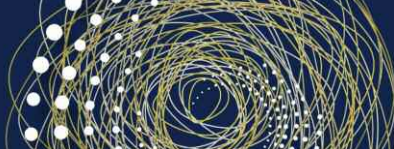


ΤΙΤΛΟΙ ΟΜΙΛΗΤΩΝ - ΠΡΟΕΔΡΩΝ

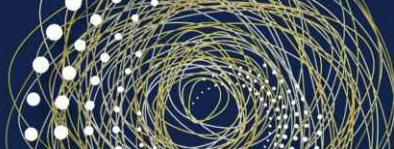
Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα	Παθολόγος - Ηπατολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Αντωνογιαννάκη Ελβίρα-Μαρκέλα	Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Β', 4η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Αργυράκη Αικατερίνη	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Αργυρίου Ευαγγελία	Ρευματολόγος, Επικ. Επιμελήτρια ΕΣΥ, Ρευματολογική Μονάδα, Γ.Ν. «Σισμανόγλειο»
Ασημακοπούλου Αθηνά	MD, MSc, cPhD, Ενδοκρινολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Βαβουρανάκης Εμμανουήλ	Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής Γ' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Βασιλακόπουλος Ι. Θεόδωρος	Καθηγητής Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος	Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Βασιλόπουλος Δημήτριος	Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας, , Επικεφαλής-Συντονιστής Μονάδας COVID-19, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Βασιλοπούλου Σοφία	Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Βελουδίου Ορσαλία-Ζωή	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Βιάζης Νικόλαος	Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Βλαχάκος Δημήτριος	Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Βλαχογιαννάκος Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Βουλγαρέλης Μιχαήλ	Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας - Αιματολογίας, Εργαστήριο και Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Βρίκος Ευστράτιος	Ειδικευόμενος Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
Γαβανά Μάγδα	Επιδημιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Γενικής Ιατρικής, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Ιατρικής, Α.Π.Θ.
Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ευάγγελος	Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Δ' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Γιαννιτσιώτη Ευθυμία	Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Επιστημονικός Υπεύθυνος Τμημάτων COVID 1,2, «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
Γιαννούτσος Σπυρίδων	Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Ενδοκρινολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



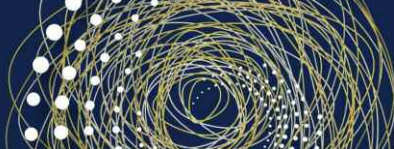
Γκάγκαρη Ελένη	Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Στοματολογικού Τμήματος, Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Ν.Α.Δ.Ν «Ανδρέας Συγγρός»
Γκιόζος Ιωάννης	MD, PhD, FCCP, Πνευμονολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ογκολογική Μονάδα Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Δαϊκος Γεώργιος	Καθηγητής Παθολογίας και Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Δελήμπαση Σωσάννα	Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Δημακάκος Ευάγγελος	MD, PhD, Παθολόγος - Αγγειολόγος, Υπεύθυνος Αγγειολογικού Ιατρείου Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Δημητρούλης Ιωάννης	MD, PhD, FCCP, Πνευμονολόγος, Διευθυντής 6 ^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Ευαγγέλου Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Β', Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Θανοπούλου Αναστασία	Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας - Σακχαρώδη Διαβήτη, Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Θεοδοσιάδης Παναγιώτης	Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β' Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Ιωαννίδης Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας και Επιδημιολογίας και Πληθυσμιακής Υγείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ
Κάκαλου Ελένη	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Καλτσάς Γρηγόριος	Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Κανέλλης Θεόδωρος	Ειδικευόμενος Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας
Καπετάνιος Ιωάννης	Εκτοετής φοιτητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Καρακατσάνης Σταμάτιος	MD, MSc, PhD, Αιματολόγος, Επικ. Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Καραμανώλης Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Β' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Καράμπελας Ηλίας	MD, MSc, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Ογκολογικής Μονάδας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Καραπάτη Γιάννα	Παθολόγος, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο Μπενάκειο - Ερυθρός Σταυρός»
Καραχάλιου Αναστασία	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Καρβελά Αλεξάνδρα	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



Καστρίτης Ευστάθιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Θεραπευτικής/Παθολογίας Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ
Κοκκότης Γεώργιος	Ειδικευόμενος Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Κόλλιας Αναστάσιος	Παθολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Κοντούλη Ζηναΐς	MD, MSc, PhD, FIP, Ιατρός Αναισθησιολόγος, Υπεύθυνη Ιατρικής Πόνου, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Κοπελιά Μαρία	Παθολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Ογκολογική Μονάδα, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Κορομπόκη Ελένη	Παθολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Κοσκίνης Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας - Ηπατολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Κοτανίδου Αναστασία	Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας - Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Κοττέας Ηλίας	Παθολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Κουβελέτσου Μαρίνα	Παθολόγος, Επιμελήτρια, Β' Παθολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας
Κουτετέ Δήμητρα	Παθολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
Κουτσιανάς Χρήστος	Ρευματολόγος - Ειδικός Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Κουτσιλιέρης Μιχαήλ	Ενδοκρινολόγος, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πρόεδρος του ΔΣ Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών
Κρανιά Μαρία	Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Ενδοκρινολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική-Μονάδα Έρευνας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Λαμπρινουδάκη Ειρήνη	Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Λεωνοδοπούλου Θεώνη	Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο - Αμαλία Φλέμινγκ»
Λιάπης Χρήστος	Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής ΕΚΠΑ
Λιαπίκου Αδαμαντία	MD, PhD, Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α', 6 ^η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Λιάτης Σταύρος	Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Λουκίδης Στυλιανός	Πνευμονολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Πρόεδρος ΔΣ Ε.Π.Ε.
Μάνη Μαρία	Πνευμονολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης ΕΚΠΑ, Ογκολογική Μονάδα Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»



Μανιός Ευστάθιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρείο Υπέρτασης, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Μαντά Ασπασία	Υποψήφια Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Ενδοκρινολογικής Μονάδας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Μαρινάκη Σμαραγδή	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Μαριόλη Ανδρονίκη	PhD, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελήτρια Ογκολογικής Μονάδας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Μαρούση Στυλιανή	Νευρολόγος, PhD, Επιμελήτρια Α' Νευρολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
Μαστοράκος Γεώργιος	Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Μαυροειδή Ιωάννα	Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Ενδοκρινολογικής Μονάδας και Μονάδας Μεταβολισμού των Οστών, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Μπακάκος Πέτρος	Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Μπάμιας Γεώργιος	Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Μπιρμπίλης Χαράλαμπος	Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Μπολέτης Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Κλινικής Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Μπουτάτη Ελένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' Προπαιδευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Νικολάου Βασιλική	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Ν.Α.Δ.Ν «Ανδρέας Συγγρός»
Ντισσοτόλης Θωμάς	Παθολόγος - Εντατικολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Ντόιτς Μαρία-Μέλανι	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ηπατολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Ντουράκης Σπυρίδων	Παθολόγος - Ηπατολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Ντουσόπουλος Βασίλειος	Ειδικευόμενος Παθολογίας, Τμήμα Β' Λοιμώξεων, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»



Οικονομοπούλου Δήμητρα	Αιματολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. «Έλενα Βενιζέλου»
Παγώνη Ματίνα	Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής και Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.), Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Π.Ι.Σ., Πρόεδρος ΕΙΝΑΠ, Αντιπρόεδρος ΟΕΝΓΕ
Παναγιωτίδης Παναγιώτης	Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Πανίτσας Φώτιος	Αιματολόγος, Επιμελητής Α', Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Πανταζόπουλος Κοσμάς	Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Παπαδαυίδ Ευαγγελία	Καθηγήτρια Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος	Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Παπάνας Νικόλαος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Παπανικολάου Ιωάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Παπουτσάκη Μαρίνα	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Ν.Α.Δ.Ν. «Ανδρέας Συγγρός»
Παρασκευής Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας - Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Πάσχου Σταυρούλα	Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Πέππα Μελοπομένη	Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Μονάδος Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Πεφάνης Άγγελος	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής-Διευθυντής, Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Πουλάκου Γαρυφαλλιά	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Πτώχης Νικόλαος	MD, MSc, PhD, EBIR, Επεμβατικός Ακτινολόγος, Επιμελητής Α', Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Γ.Ν.Α «Γ. Γεννηματάς»
Ραλλίδης Λουκιανός	Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Ράπτη Βασιλική	Ειδικευόμενη Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»

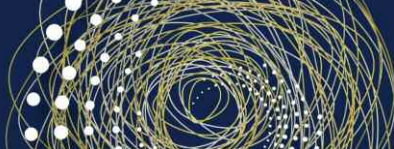


30^ο Έτος

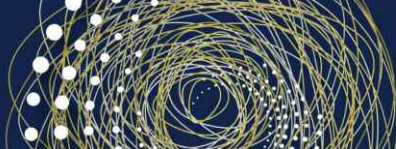
ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



Ράπτης Αθανάσιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Ρούτση Χριστίνα	Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Σακκά Βησσαρία	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Σαμάρκος Μιχαήλ	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Σουβατζόγλου Εμμανουήλ	Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Στεργίου Γεώργιος	Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Στούπη Αθηνά	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Fellow & Clinical Attending of Brown University, R.I.H., USA, Board certified in Infectious Diseases and Internal Medicine, Διευθύντρια Τμήματος Λοιμώξεων, Όμιλος Ιατρικού Αθηνών
Στραβοδήμου Ηλέκτρα	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Στρατάκος Γρηγόριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Υπεύθυνος, Μονάδα Επεμβατικής Πνευμονολογίας, Α' Πνευμονολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Στρατηγός Αλέξανδρος	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Καθηγητής Δερματολογίας Αφροδισιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής, Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Ν.Α.Δ.Ν «Ανδρέας Συγγρός»
Συμεωνίδης Νικόλαος	Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας
Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Σφηκάκης Πέτρος	Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής & Μονάδος Ρευματολογίας, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Τεντολούρης Νικόλαος	Καθηγητής Παθολογίας, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Τζαβάρα Βασιλική	Παθολόγος - Ανοσολόγος, Διευθύντρια Α' Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο Μπενάκειο - Ερυθρός Σταυρός»
Τούτουζας Κωνσταντίνος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Τρόντζας Παναγιώτης	Ρευματολόγος, Υπεύθυνος Ρευματολογικού Κέντρου, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», Πρόεδρος Επιστημονικής Εταιρείας για τη Μυοσκελετική Υγεία (ΕΠΕΜΥ)



Τσαγκούλη Σοφία	MD, Πνευμονολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιμελήτρια, Ογκολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Τσαλαπάκη Χριστίνα	Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β', Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Τσιβγούλης Γεώργιος	Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Τσιούφης Κωνσταντίνος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», President of European Society of Hypertension (2018-19)
Φιλιππάτος Γεράσιμος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Χάμου Ελένη	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Χαρπίδου Ανδριανή	MD, PhD, FCCP, Πνευμονολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ογκολογική Μονάδα Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»
Χατζηαγγελάκη Εριφύλη	Καθηγήτρια Παθολογίας - Μεταβολικών Νοσημάτων, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Χατζημιχαηλίδου Άννα	Εκτοετής φοιτήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Χούτος Δημήτριος	Εκτοετής φοιτητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Ψυχογιού Μήνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

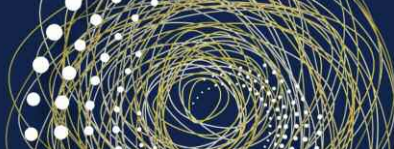


30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΧΟΡΗΓΟΙ



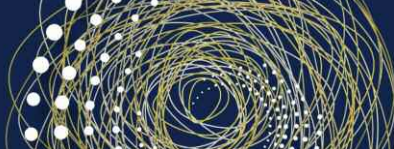


30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Διοργάνωση

- Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Ελληνική Εταιρεία Καρκίνου Πνεύμονα (ΕΛΕΚΑΠ)
- Ογκολογικό Κέντρο Ιατροβιολογικής Εκπαίδευσης & Έρευνας (ΟΚΙΒΕΕ)

Υπό την Αιγίδα του:

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία

31 Μαρτίου έως 2 Απριλίου 2022

Τόπος Διεξαγωγής

Ξενοδοχείο Crowne Plaza

Μιχαλακοπούλου 50, 11528 Αθήνα

Τηλ: 210 7278 000

Εγγραφές

Η εγγραφή και η παρακολούθηση του συνεδρίου είναι δωρεάν και επιτρέπεται μόνο σε επαγγελματίες υγείας και σε προπτυχιακούς/μεταπτυχιακούς φοιτητές. Οι συμμετέχοντες είναι απαραίτητο να βεβαιώνουν την ιδιότητά τους, προσκομίζοντας αντίστοιχο αποδεικτικό στοιχείο.

Οδηγίες παρακολούθησης με φυσική παρουσία:

Η επιστημονική εκδήλωση θα διεξαχθεί λαμβάνοντας όλα τα προληπτικά μέτρα κατά της διασποράς του COVID-19 και με τον ελάχιστο επιτρεπόμενο αριθμό συμμετεχόντων στη συνεδριακή αίθουσα, σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις.

Για την είσοδο στην αίθουσα θα τηρηθεί σειρά προτεραιότητας βάσει της ώρας άφιξης στον συνεδριακό χώρο και όχι το πότε πραγματοποιήθηκε η εγγραφή στο συνέδριο. Όσοι συμμετέχοντες επιθυμούν να έχουν φυσική παρουσία θα πρέπει να προσέλθουν στο χώρο διεξαγωγής για την εγγραφή τους ή να πραγματοποιήσουν την προεγγραφή τους ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας www.events.gr. Στους συμμετέχοντες θα σταλεί ηλεκτρονικό barcode που θα πρέπει να σαρώσουν κατά την είσοδό τους στην αίθουσα.

Η είσοδος στη συνεδριακή αίθουσα επιτρέπεται μόνο σε πλήρως εμβολιασμένους ή νοσήσαντες το τελευταίο εξάμηνο και απαιτείται η επίδειξη έγκυρου πιστοποιητικού εμβολιασμού ή πιστοποιητικού νόσησης. Η χρήση μάσκας προστασίας είναι υποχρεωτική για όλους τους συμμετέχοντες.

Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, το συνέδριο θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας www.livemed.gr. Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού στο Livemed, συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία (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**.

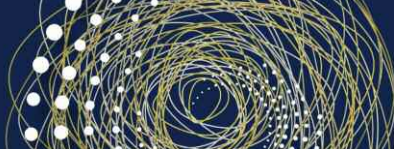


30^ο Έτος

ΣΥΝΕΔΡΙΟ με Πανελλήνια Συμμετοχή

Ημέρες Παθολογίας 2022

«Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία»



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



Σημείωση: Εφόσον επιθυμείτε να παραλάβετε πιστοποιητικό, είναι απαραίτητο μετά τη σύνδεσή σας στο Livemed να μεταβείτε στην εικονική **«Γραμματεία Συνεδρίου»** και να ολοκληρώσετε την **«Εγγραφή»** σας στην επιστημονική εκδήλωση πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο, ώστε να αρχίσει να καταγράφεται ο χρόνος παρακολούθησης.



Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 24 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Παραλαβή Πιστοποιητικού

Βάσει της εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου σε όσους συνέδρους έχουν κάνει εγγραφή. Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραλαβή του πιστοποιητικού παρακολούθησης είναι η συμπλήρωση τουλάχιστον του **60%** των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος και η ηλεκτρονική συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αξιολόγησης του συνεδρίου. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στην πλατφόρμα Livemed για όσους έχουν διαδικτυακή παρουσία και στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας για όσους έχουν φυσική παρουσία. Πιστοποιητικό δε μπορεί να δοθεί για την on-demand παρακολούθηση.



Οι συμμετέχοντες (είτε με φυσική είτε με διαδικτυακή παρουσία) μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα μέσω του πεδίου **«Πιστοποιητικό»**, το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη του Συνεδρίου. Το συγκεκριμένο πεδίο θα είναι ενεργό έως και 6 μήνες από τη λήξη της εκδήλωσης.

Γραμματεία



Events & Travel Solutions

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

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη, Τηλ.: 210- 98 80 032

Φαξ: 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.

[illegible]

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Αντιβιωματικές 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)
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ¹ Όξεια μυελογενής λευχαιμία ¹		
Διαταραχές του αιματοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπλήνως ²		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαι- σθησίας, Αναφυλαξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέως		
Διαταραχές του νευρικού συστή- ματος	Κεφαλαλγία ¹				
Άγγειακές διατα- ραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ¹	Αορίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Σύνδρομο αναπνευσ- τικής δυσχερείας εμφυλικών (ARDS) ² , Πνευμονικές αντιβιωμα- τικές ενέργειες (όδυση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικός διηθήσεις και πνευμονι- κή ίνωση) Αμύττωση	Πνευμονική αιμορραγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία ¹				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (όξεια εμπύρετη ουδετεροφιλι- κή δερματίτιση) ^{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, οσφυαλ- γία, μυοσκελετικός πόνος, αγγεινίτιδα)			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειραματονεφρίτιδα ²		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορή- γησης		Πόνος στη θέση της ένεσης ¹ Μη-καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ²		
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογόνωσης και της αλκαλικής φωσφοράσης ¹ Παράδοξη αύξησης της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λεπτομηνίας ¹		

νάς (AST) και κερατολάγες. Σχετικές αλλαγές της ανοσοανεπάρκειας της αδένειας (ALT) ή της ασβεστικής ανοσοανεπάρκειας (αντί σε δοκιμασίες παθητικής αλλεργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegylated interferon-α (pegasys) χυμοειδισμού. Οι αλλαγές αυτές ήταν παρόμοιες και επάλληλωση στις αρσενικές τύξες. Αυξημένες κινδύνος MDS/AML έπειτα από θεραπεία με το PegIntron σε συνδυασμό με χυμοειδισμό είναι ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική εξέταση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράρτημα 4.4). Έχει υποφερθεί ακόμη περιαστική βροχίτιδα. Περισσότεροι συνδυασμοί δόσεων τροφικών έχουν αναφερθεί μετά την έναρξη του φαρμάκου με την χρήση G-CSF. Τα περιαστικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήγη νόσηση, όπως, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή χυμοειδισμό φαρμακευτική πρόληψη ή υποβολή στην αναισθησία (βλ. παράρτημα 4.4). Πιθανότητες πληθυσμός: Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Εχει παρατηρηθεί ψυχιατρική ασθένεια αυξημένων αντιεπιμέλειων ενεργειών σε μικρότερη ηλικία παιδιών 0-5 ετών (32%) συχνά μετά με μεγαλύτερη παιδική ηλικία. Ηλικιωμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες σοβαρές χρόνιες ασθένειες που απαιτούν αυξημένα νοσήματα έχουν αναφερθεί (βλ. παράρτημα 5.1 και 5.2). Άνδρες πιθανολογούνται ανεπιτήμητων ενεργειών. Η ανώριση πιθανολογούνται ανεπιτήμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οξέως κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνέχιση παρακολούθησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούνται ανεπιτήμητων ενεργειών μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **ΕΛΛΑΔΗ**: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων· Μεσογειακή 24, GR-15562 Λοκαλός, Αθήνα Τηλ: +30 21 32040380/337, fax: +30 21 06549585. Ιστοτόπος: <http://www.efpi.gr/>

7. ΓΑΤΟΚΩΣΤΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΙΞ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΣ Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Mail de Barcelona s/n, Edificio ETSI nº 6 planta, 08039 Barcelona, Ισπανία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ)** ACCORD HEALTHCARE KYKLOFOROUS EU/1181313/002 **9. ΝΙΜΦΕΡΟΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΙΧΡΗΣΗΣ** **ΑΝΑΒΕΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΙΞ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ** 21 Σεπτεμβρίου 2016 **10. ΝΙΜΦΕΡΟΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΕΨΗΣ ΤΟΥ ΚΕΝΕΜΕΤΟΥ** 15 Ιουλίου 2021 Αποστείλετε πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν στο Πρόγραμμα Περιποίησης Προϊόντων της ΓΑΤΟΚΩΣΤΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΙΞ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΣ ή ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΓΚΛΕΪΣ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΙΝΑΙ ΙΑΤΡΟΥ

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab. Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντισώμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IGG4/ισότοπος κάπια με σταθεροποιητική αλυσή της αλληλογλυκόζης στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήθηκε Κινεζικού κριχτού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για την πλήρη καταγωγή των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει εύλαφρως ιβρίδιον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 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 την χρήση του pembrolizumab** Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η χρησιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σφρόγιση. **Δολοποίηση της έκδοσης** του PD-L1 Κατά την αξιολόγηση της έκδοσης του PD-L1 το όγκο, είναι σημαντικό να επιλέγεται μια καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαττωθούν οι ψευδώς αρνητικές ή οι ψευδώς θετικές παραδοχές. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες** Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών καλή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικό σύστημα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τη περιορισμένη δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επανεναρξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελεγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα** Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με ακτινογραφική απεικόνιση και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημέρας) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδας και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κοιλίτιδα** Έχει αναφερθεί κοιλίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για σημεία και συμπτώματα κοιλίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημέρας) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κοιλίτιδας και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κοιλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα** Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδεικνύεται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημέρας [σε Βαθμού 2 συμβατάς] και 1-2 mg/kg/ημέρας [σε Βαθμού ≥ 3 συμβατάς]) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα** Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλειστούν άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατάς Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημέρας) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές** Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποθυροειδούς, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κетоξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικών. Έχει αναφερθεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποθυροειδής σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποθυροειδούς (συμπεριλαμβανομένου του υποποτισμού) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδεικνύεται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποθυροειδισμό μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβατού με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποθυροειδισμό. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελεγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κетоξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία ή κетоξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδεικνύεται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού ≤ 1 . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελεγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή 4 Βαθμού 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώθηκαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελεγχόμενες με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδεικνύεται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις** Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρησή τους σε Βαθμού ≤ 1 ή οριστική διακοπή σε Βαθμού 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραμεινεί σε εξειδικευμένο μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανιστεί στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοεπιθετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. **Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες** Οι ακόλουθες επιπτώσεις κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσύνδρομο σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοειδίτιδα, εγκαυλάτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική γλοιγιγίτιδα, γαστρίτιδα και μη λοιμώδης κυτίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 συμβατάς και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανεναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκαυλάτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες** Απορρίψη μοσχείματος συμπαγούς οργάνου Στη φάση που έπεται της χορήγησης αδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απορρίψη μοσχείματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απορρίψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχείματος. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απορρίψης του οργάνου. **Επιπτώσεις της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HCT)** Αλλογενής HCT μετά από αγωγή με pembrolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχείματος έναντι του ξενιτού (GVHD) και φλεβοαπορροϊκής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HCT και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση χωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HCT πριν από αγωγή με pembrolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφανίζουν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις** Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπεραισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμού 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο φαρμακευτικής αγωγής με αντιπηκτικό και αντισπασμωδικό μπορεί να εξεταστεί. **Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** Το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξειδικευμένο βάθος (βλ. παράγραφο 5.1). **Προβλεπόμενες ειδικές ως προς τη νόσο Χρόνια του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει platin** Οι ιστοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθελίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις. **Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει cisplatin και των οποίων οι εγκυρότητες του PD-L1 με CPS ≥ 10** Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβιωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσαν (α) να ταυτοποιηθούν (συγκεκριμένη(ς) παράμετρος(οι) που να σχετίζεται(νται) με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεραπευτικές ιστορίες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους καθυστερημένους την έναρξη της επίδρασης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η KEYNOTE-052 συμπεριλάμβανε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα ταυτοποίησης. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου/οφέλους σε εξειδικευμένο βάθος. **Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC)** Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανάκλασης της συμβολής καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμα μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Οι ιστοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι εγκυρότητες του PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Στην KEYNOTE-042, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 4 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβιωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). **Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών**

κυττάρων (HNSCC) Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, ανιχνεύοντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδίων κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκκράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). **Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάγχρωμα** Παρατηρήθηκε μια τήση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα δεδομένα ασφαλείας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάγχρωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα. **Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Εγχειρίδιο αναφέρει μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αύξησης της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΛΠ του axitinib). **Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC)** Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβατά συνολικής επίβρασης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβρασης με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1). **Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες** Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΕ, με βαθολογία κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθελίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματική απόσπαση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονοπάθεια που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με ιστορικό σοβαρής υπερτασικής αρτηριακής νόσου, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιοδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη > 1.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη > 1.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT AST > 2.5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) με ιστορία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με ορθοκολικό μελάγχρωμα (βλ. παράγραφο 5.1). Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου. **Κάρτα προειδοποίησης του ασθενή** Οι γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η κάρτα προειδοποίησης του ασθενή με κάθε συνταγογράφηση. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας** Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Η ασφάλεια του pembrolizumab, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 6.185 ασθενείς με προχωρημένο μελάγχρωμα, με μελάγχρωμα Σταδίου III που έχει εξαιρετική (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθελίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδίων κυττάρων (HNSCC) ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg BZ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg BZ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της απώλειας σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 47 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (32 %), ναυτία (21 %) και διάρροια (21 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 2.033 ασθενείς με NSCLC, HNSCC, καρκίνωμα του οισοφάρου ή TNBC που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg BZ ή 10 mg/kg BZ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της απώλειας σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (52 %), ναυτία (52 %), κόπωση (37 %), δυσκοιλιότητα (34 %), ουδετεροπενία (33 %), διάρροια (32 %), μειωμένη όρεξη (30 %) και έμετος (28 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με celecoxib και σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάρου ήταν 86 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο και σε ασθενείς με TNBC ήταν 78 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 74 % για τη χημειοθεραπεία μόνο. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 429 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 5 mg axitinib δύο φορές ημερησίως. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (54 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο πονοκέφαλου-πυρεξίας-ερυθροδυσαιμίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με axitinib. **Συντομογραφικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τις χημειοθεραπείες χορηγούμενες μόνες τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/100$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab^a

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρασώψεις			
Πολύ συχνές		πνευμονία	
Συχνές	πνευμονία		πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ Συχνές	αναιμία	αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ημωσινοφιλία	ημωσινοφιλία	λεμφοπενία, ημωσινοφιλία
Σπάνιες	ανοσολογική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αιμής απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφανοκυτταρική λεμφοπλαστικότητα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a
Όχι συχνές	σκαρδεύωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^b	υποθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός ^b
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα ^c	υπερθυρεοειδισμός ^b	υποφωσφίτιδα ^d , θυρεοειδίτιδα ^c , επινεφριδική ανεπάρκεια ^d
Όχι συχνές	επινεφριδική ανεπάρκεια ^d , υποφωσφίτιδα ^d	επινεφριδική ανεπάρκεια ^d , υποφωσφίτιδα ^d , θυρεοειδίτιδα ^c	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαιμία, υποκαλιαιμία, υποβασταταιμία	υπονατρίαιμία, υποβασταταιμία	υποκαλιαιμία, υπονατρίαιμία, υποβασταταιμία
Όχι συχνές	σαχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^a	σαχαρώδης διαβήτης τύπου 1	σαχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^a
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές		αϋπνία	
Συχνές	αϋπνία		αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία, ζάλη	κεφαλαλγία, δυσγευσία
Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	λήθαργος, δυσγευσία	ζάλη, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	επιληψία	επιληψία	μυοθενικό σύνδρομο ^a
Σπάνιες	εγκεφαλίτιδα ^a , σύνδρομο Guillain-Barré ^a , μυελίτιδα ^a , μυασθενικό σύνδρομο ^a , μηνιγγίτιδα (άσηπτη) ^a	εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα ^a		ραγοειδίτιδα ^a
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία ^a (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία ^a (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία ^a (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα ^a , περικαρδιακή συλλογή	μυοκαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	υπέρταση	
Σπάνιες	αγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα ^a	πνευμονίτιδα ^a	πνευμονίτιδα ^a
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^a , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος ^a , δυσκοιλιότητα	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^a , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^a , ξηροστομία	κολίτιδα ^a , ξηροστομία, γαστρίτιδα	κολίτιδα ^a , ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^a , γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση ^a	παγκρεατίτιδα ^a , γαστρεντερική εξέλκωση ^a	παγκρεατίτιδα ^a , γαστρεντερική εξέλκωση ^a
Σπάνιες	διάρρηση του λεπτού εντέρου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Συχνές		ηπατίτιδα ^a	ηπατίτιδα ^a
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ^a		
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^a , κνησμός ^a	αλωπεκία, εξάνθημα ^a , κνησμός ^a	σύνδρομο πालαιο-πτελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^a , κνησμός ^a
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^a , ερύθημα, δερματίτιδα, ηθροδερμία, λευκή ^a , έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^a , ηθροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^a , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ηθροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση ^a , βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, έκζεμα, λειχηνοειδής κεράτωση, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, λευκή ^a	αλλαγή χρώματος τριχών, λειχηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, ψωρίαση, λευκή ^a
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα	οζώδες ερύθημα, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^a , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^a , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^a , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Συχνές	πόνος των άκρων, μωστίδα ^a , αρθρίτιδα ^a	μωστίδα ^a , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^a	μωστίδα ^a , αρθρίτιδα ^a , τενοντοθηκίτιδα ^a
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα ^a	τενοντοθηκίτιδα ^a	
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές		οξεία νεφρική βλάβη	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^a
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^a	νεφρίτιδα ^a	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^a , πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα ^a	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία
Συχνές	γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη	γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη	οίδημα ^a , γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασταρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασταρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	ασταρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, υπερασθετασμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	υπερασθετασμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασθετασμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	αμύλωση αυξημένη	αμύλωση αυξημένη	αμύλωση αυξημένη

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή. ΗΜΕ βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βροδευαρυθμικών και των ταχυαρρυθμικών. Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν: α. σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών) β. υποθερεοειδισμός (μυϊοίδημα) γ. θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, διαταραχή του θυρεοειδούς και θυρεοειδίτιδα οξεία) δ. υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Basedow) ε. επινεφριδική ανεπάρκεια (νόσος του Addison, οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων) ζ. υποφωσφαιμία (υποπόφωσις) η. σαχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση) θ. εγκαυτική κετοξέωση ι. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια) κ. μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας) λ. μυασθενία gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης) μ. άσπηση μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα, μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα) ν. ραγοειδίτιδα (χροιοαμφιβλαστροειδίτιδα, ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα) ξ. μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα) ο. αγγειίτιδα (αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος) π. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοίτιδα και οργανωτική πνευμονία) ρ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας) σ. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα, αυτοάνοση κολίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα) τ. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία) υ. γαστρεντερική εξέλκωση (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος) φ. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα) χ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμούδες, εξάνθημα φυκτακτιδώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων) ψ. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης και κνησμός γεννητικών οργάνων) ω. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδης, γενικευμένη αποfolιδωτική δερματίτιδα, αποfolιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα και Βαθμού ≥ 3 των ακόλουθων: οξεία εμπίρηξη ουδετεροφίλη δερματίτιδα, μώλωπας, έλκος κατακλιτικής, αποfolιδωτική δερματίτιδα, ψωρίαση/συστροφή δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, ίκτερος, ομαλός λειχήνας, ομαλός λειχήνας του στόματος, πεμφιγοειδής, κνησμός, κνησμός γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμούδες εξάνθημα, εξάνθημα φυκτακτιδώδες, βλάβη δέρματος, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα/δέρματος) αε. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός/δερματίτιδα και υποχρωματισμός/βλεφαρώνα) αβ. λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας) αγ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραϊβοδράνο) αδ. μωστίδα (μυαλγία, μωστίδα, νεκρωτική μωστίδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση) αε. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, μυοκαρδίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης) αζ. τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, μυεσίτιδα και άλγος τένοντα) αι. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων συληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωτικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα) αθ. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρό, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφαρώνα και οίδημα χεριών, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα) **Περιγραφή επικείμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δόσεις/όγκους (2 mg/kg BZ κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg BZ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. Σχετιζόμενη 4.4) Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα** Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 286 (4,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 128 (2,1 %), σε 73 (1,2 %), σε 17 (0,3 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 26,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,2 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (4,2 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 117 (1,9 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 166 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 160 (5,7 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 62 (2,2 %), σε 47 (1,7 %), σε 14 (0,5 %) και σε 10 (0,4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 % έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κοιλίτιδα** Κοιλίτιδα εμφανίστηκε σε 121 (2,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 35 (0,6 %), σε 67 (1,1 %) και σε 5 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κοιλίτιδας ήταν 4,7 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 12,4 μήνες). Η κοιλίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 34 (0,5 %) ασθενείς. Η κοιλίτιδα υποχώρησε σε 99 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κοιλίτιδας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα** Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 61 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών

Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 8 (0,1%), σε 41 (0,7%) και σε 8 (0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 24 (0,4%) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 46 ασθενείς. Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 25 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 5 (0,1%), σε 15 (0,2%) και σε 2 (< 0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 19,6 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 10 (0,2%) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 15 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με τεμπερεξιδί και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4% (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8% Βαθμού 3 και 0,4% Βαθμού 4. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 52 (0,8%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 23 (0,3%), σε 21 (0,3%) και σε 4 (0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της επιπλοκής ήταν 5,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 3 ημέρες έως 32,4+ μήνες). Η επιπλοκή οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 5 (0,1%) ασθενείς. Η επιπλοκή οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 18 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποφωσφίτιδα εμφανίστηκε σε 38 (0,6%) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 15 (0,2%), σε 19 (0,3%) και σε 1 (< 0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφωσφίτιδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,6 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 30,4+ μήνες). Η υποφωσφίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 9 (0,1%) ασθενείς. Η υποφωσφίτιδα υποχώρησε σε 17 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 261 (4,2%) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 64 (1,0%) και σε 7 (0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 27,6+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 207 (79,3%) ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 699 (11,3%) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 510 (8,2%) και σε 7 (0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 25,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 53,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1%) έδειξαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 171 (24,5%) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 17%, με Βαθμό σοβαρότητας 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν αγωγή μονοθεραπείας με pembrolizumab (n=909), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 16,1% (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,3% για Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5-φθοριουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 15,2%, με Βαθμού 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 102 (1,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 11 (0,2%), σε 77 (1,2%) και σε 1 (< 0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,5 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 13 (0,2%) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 71 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Ξάνια περιστατικά SJS και TEN, οριζομένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε αξία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοπαρωκτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε αξία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοπαρωκτική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε αξία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοπαρωκτική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης μετά τη μεταμόσχευση. Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το αιτιώδη στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το αιτιώδη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20%) και αυξημένη AST (13%). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94%. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρωσαν, στους 92 (84%) έγινε επανέλεγχος της μονοθεραπείας είτε του pembrolizumab (3%) είτε του αιτιώδη (31%) ή και των δύο (50%). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55% δεν είχε καμία υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5. Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8% με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,3% με μειωμένο νάτριο, 6,4% με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,4% με μειωμένα σφαιρόκυττα, 5,0% με αυξημένη γλυκόζη, 3,1% με αυξημένη ALT, 3,0% με αυξημένη ALT, 2,7% με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,4% με μειωμένο κάλιο, 2,1% με μειωμένα ουδετερόφιλα, 2,0% με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,9% με αυξημένο ασβέστιο, 1,9% με αυξημένο κάλιο, 1,9% με αυξημένη χοληρυθρίνη, 1,6% με μειωμένη λευκωμίνη, 1,5% με μειωμένο ασβέστιο, 1,5% με αυξημένη κρεατινίνη, 0,9% με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,7% με αυξημένο μαγνήσιο, 0,6% με μειωμένη γλυκόζη, 0,2% με μειωμένο μαγνήσιο και 0,2% με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 37,7% με μειωμένα ουδετερόφιλα, 25,8% με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 25,2% με μειωμένα λευκοκύτταρα, 20,3% με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 13,3% με μειωμένα αιμοπετάλια, 11,3% με μειωμένο νάτριο, 8,9% με μειωμένα σφαιρόκυττα, 7,2% με μειωμένο κάλιο, 6,7% με αυξημένη γλυκόζη, 5,8% με αυξημένη ALT, 5,4% με αυξημένη AST, 3,6% με μειωμένο ασβέστιο, 3,4% με αυξημένο κάλιο, 2,8% με μειωμένη λευκωμίνη, 2,7% με αυξημένη κρεατινίνη, 2,3% με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,9% με αυξημένη χοληρυθρίνη, 1,7% με αυξημένο ασβέστιο, 1,0% με μειωμένη γλυκόζη, 0,6% με αυξημένο νάτριο και 0,1% με αυξημένη αιμοσφαιρίνη. Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το αιτιώδη, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 20,1% με αυξημένη ALT, 13,2% με αυξημένη AST, 10,8% με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,9% με αυξημένη γλυκόζη, 7,8% με μειωμένο νάτριο, 6,4% με μειωμένα σφαιρόκυττα, 6,2% με αυξημένο κάλιο, 4,3% με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6% με μειωμένο κάλιο, 2,1% με αυξημένη χοληρυθρίνη, 2,1% με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7% με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5% με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4% με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4% με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2% με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποίησης μερικής θρομβοπλαστίνης, 1,2% με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2% με αυξημένο νάτριο, 0,7% με μειωμένο ασβέστιο, 0,7% με αυξημένο ασβέστιο, 0,5% με μειωμένη λευκωμίνη και 0,2% με μειωμένη γλυκόζη. Ανοσοανικτοπία Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg ΒΣ κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8%) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4%) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά το pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά το pembrolizumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένο, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπτωματικούς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριελάμβανε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20% των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρετός (33%), έμετος (30%), κεφαλαλγία (26%), κοιλιακός άλγος (22%), αναιμία (21%), βήχας (21%) και δυσκοιλιότητα (20%). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εβδομάδα εξ ασθενείς (47,2%) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 5 ασθενείς (3,1%) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης φέλλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογίων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/11/024/002 9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020 10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΩΘΡΕΝΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 19 Οκτωβρίου 2021 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από ιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. Για την πλήρη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε στον Τοπικό Αντιπρόσωπο MSD APBEE, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Ελλάδα, Αρ. Μητρώου ΓΕΜΗ 121808101000, Τηλ.: +30 210 9897 300, proc_greece@merck.com

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

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: TAGRISRO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο υμένιο δισκία. TAGRISRO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: TAGRISRO 40 mg δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg σομερτινίνης (ως μεσουλινική). TAGRISRO 80 mg δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg σομερτινίνης (ως μεσουλινική). **Έκδοχα με γνωστή δράση:** 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). TAGRISRO 40 mg δισκία: Μπεζ, 9 mm, κυκλικό, αμφικύριο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά. TAGRISRO 80 mg δισκία: Μπεζ, 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 TAGRISRO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για: • την επικουρική θεραπεία μετά την πλήρη εκτομή του όγκου σε ενήλικες ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνιο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σταδίου ΙΒ-ΙΙΙΑ, των οποίων οι όγκοι έχουν αποδοκιμωστεί στο εξώτιο 19 ή μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώτιο 21 (L858R) του υποδοκέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1). • τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις του EGFR. • τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ βητικό στη μεταλλάξη T790M του EGFR. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISRO πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISRO, η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (σε δείγματα όγκου για επικουρική θεραπεία και σε δείγματα όγκου ή πλάσματος για θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού σταδίου) πρέπει να προσδιορίζεται εφαρμόζοντας μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο (βλέπε παράγραφο 4.4). **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg σομερτινίνης από ημερησίως. Οι ασθενείς στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν αγωγή μέχρι την υποτροπή της νόσου ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάρκεια της θεραπείας για περισσότερα από 3 χρόνια δεν μελετήθηκε. Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνιο του πνεύμονα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Εάν παραληφθεί μια δόση του TAGRISRO, η δόση πρέπει να αναπληρωθεί εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Το TAGRISRO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα καθημερινά. **Προσαρμογές της δόσης:** Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της δοσολογίας και/ή μείωση της δόσης με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, τότε η δόση πρέπει να μειωθεί σε 40 mg λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Οδηγίες μείωσης της δόσης για τοξικότητες που προκύπτουν από ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1. **Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του TAGRISRO**

Όργανο Στόχος	Ανεπιθύμητη ενέργεια*	Τροποποίηση της δόσης
Αναπνευστικό	Διόγκωση Πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα	Διακοπή του TAGRISRO (βλέπε παράγραφο 4.4)
Καρδιαγγειακό	Διόγκωση QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ	Προσωρινή διακοπή του TAGRISRO 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)
	Παράταση του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του TAGRISRO
Άλλο	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη	Προσωρινή διακοπή του TAGRISRO για διάστημα μείνιστης διάρκειας 3 εβδομάδων
	Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη βελτιωθεί σε Βαθμό 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή του TAGRISRO για διάστημα μείνιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Μπορεί να γίνει εκ νέου έναρξη του TAGRISRO 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 μείνιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Οριστική διακοπή του TAGRISRO

*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: Διόγκωση QT διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό. **Ειδικά πληθυσμιακά:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνοτική προέλευση και τις συνθήκες καπνίσματος 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). Παρόμοιως, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη συνάνωρο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανφεράση (AST) >ULN ή ολική χοληρυθρίνη >1,0 έως 1,5x ULN και οισπιδόνη τμή AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές του ULN και οισπιδόνη τμή 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 τις 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 [κράσηο κρεατινίνη (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). **Παιδιατρικές πληθυσμιακές:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISRO σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από τον στόματό. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διασπείρεται ή να μαλακώνεται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπίνει το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπείρεται σε 50 mL μη ανθρακούχου νερού. Πρέπει να ρίπεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται έως ότου να διασπείρεται και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προστίθεται επιπλέον μολύβι νερού 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 αναφέρεται αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των 15 mL για την αρχική διασπορά και 15 mL για την έκλυση του υπολείμματος. Τα προκύπτοντα 30 mL υγρού πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινογαστρικού σωλήνα με επαρκείς εκπλύσεις νερού. Η διασπορά και τα υπόλειμμα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το βαλαμοκυκλοπρό δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISRO (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Προειδοποιήσεις κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR:** Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISRO ως επικουρικής θεραπείας μετά την πλήρη εκτομή του όγκου σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό η βητική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (αποδοκιμωστές στο εξώτιο 19 ή μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώτιο 21 L858R (L858R)) να υποδεικνύεται την επιλεξιμότητα της θεραπείας. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης σε κλινικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας DNA του ιστού του όγκου, που ελήφθη από βιοψία ή χειρουργικό δείγμα. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISRO ως θεραπείας για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται βητική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος. Ο βητικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR (ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ή μεταλλάξεις T790M μετά την εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με EGFR TKI) χρησιμοποιώντας μέθοδο ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει καταλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISRO. Παρόσο, εάν 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. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και ευαίσθητες μέθοδοι ανάλυσης, με αποδοκίμηση χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης αναφορικά με τις μεταλλάξεις του EGFR. **Διόγκωση Πνευμονοπάθεια (ILD):** Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα διόγκωση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ορισμός της με τη Διόγκωση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISRO 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 έρχεθε θεραπεία με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδεξη κλινική ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). ILD ή ορισμός της με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 3,7% των 1.479 ασθενών που έλαβαν TAGRISRO στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA. Πέντε θανατηφόρες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο. Δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρες περιπτώσεις σε επικουρική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,9% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,6% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης και 2,5% σε μη Ιαπωνικές εθνοτικές (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων (δυσπνοια, βήχας, πυρετός) προκειμένου να αποκλειστεί η ILD. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ενόσω εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Εάν διαγνωστεί ILD, το TAGRISRO πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται. Η επαναχορήγηση του TAGRISRO θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. **Σύνδρομο Stevens-Johnson:** Αναφορές περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν απόλυτα αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με TAGRISRO. 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 TAGRISRO θα πρέπει άμεσα να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά. **Παράταση του διαστήματος QTc:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISRO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδια θάνατο. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμιών στις μελέτες ADAURA, FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της σγυμωμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρέπει (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 msec) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της σομερτινίνης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT πρέπει να αποφεύγεται. 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

παράτείνονται το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προωρινά 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 αρχίζει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η οσμειρτινίνη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιαδήποτε από τα ακόλουθα: Κολιακή ταχυκαρδία διπνύ ριθμίδα, πολύμορφη κολιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας. **Μεταβολές στην καρδιακή ανατομική δομή:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάμα Εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας (LVEF) μειωνόταν περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοστιαίες μονάδες και μία μείωση σε λιγότερο από 50% ανέκυψε στο 3,2% (40/1233) 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 σκελετικά καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF. Σε μία δοκιμή επιποικιακής θεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (ADAURA), το 1,6% (5/312) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO και το 1,5% (5/331) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν μειώσεις στο LVEF μεγαλύτερες από ή ίσες με 10 εκατοστιαίες μονάδες και μία πτώση σε λιγότερο από 50%. **Κερατίτιδα:** Κερατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,7% (n=10) των 1.479 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας, όπως οξεία ή επιπονημένη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, βαθιά όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξεργισμούς οφθαλμούς πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο (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 αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερο. Σε αυτούς τους ασθενείς ανιστάται η προαπαιτούμενη παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8). **Νάτριο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόσιν 40 mg ή 80 mg, δηλαδή είναι υποαισθητικό «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οσμειρτινίνης. Η οσμειρτινίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντίστασης του καρβίνου του μαστού (BCRP) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). **Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της οσμειρτινίνης:** *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης I της οσμειρτινίνης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγχορήγηση με 200 mg τρακανοζόλης δέ ημερησίως (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οσμειρτινίνης (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 επηρεάζουν την έκθεση της οσμειρτινίνης. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα. **Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της οσμειρτινίνης:** Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οσμειρτινίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγχορήθηκε με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στην μεταβολίτη AZ5104 μειώθηκε κατά 82% όσον αφορά στην AUC και 78% όσον αφορά στη C_{max}. Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών επαγωγών του CYP3A (π.χ. Φαινοϋτίνης, ριφαμπικίνης και καρβαμαζεπίνης) με το TAGRISSO. Μέτριοι βαθμοί επαγωγής του CYP3A4 (π.χ. βοσονάνη, εφεβερίνη, ετραβερίνη, μοδαφίνη) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οσμειρτινίνη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφεύγονται όταν είναι εφικτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του βολαμόκορτου αντενδίδονται (βλέπε παράγραφο 4.3). **Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό pH στην οσμειρτινίνη:** Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση ασηπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκδόσεων της οσμειρτινίνης. 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 οσμειρτινίνη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με τη ροσουβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP) αύξησε την AUC και τη C_{max} της ροσουβαστατίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγές με διάθεση εξαρτώμενη από την BCRP και στενό θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονη χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσής κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με συμβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) μείωσε την AUC και τη C_{max} της συμβαστατίνης 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 μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα X του πρεγνιόλη, η συγχορήγηση του TAGRISSO με φεζοφενανόλη (υπόστρωμα της P-gp) αύξησε την AUC και τη C_{max} της φεζοφενανόλης κατά 56% (90% CI 35, 79) και 76% (90% CI 49, 108) μετά από μία εφάπαξ 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 διάθεση εξαρτώμενη από την P-gp και με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, διβαριτράνη, αλικριμέν) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής της ανοχής, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσής στη συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Αντισύλληψη ορσών και βρέθων στήμης:** 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 οσμειρτινίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, και θάνατο των νεογνών, βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα προκλινικά δεδομένα, η οσμειρτινίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου όταν χορηγείται σε μία έγκυο γυναίκα. Το TAGRISSO δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με την οσμειρτινίνη. **Βλαβερμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η οσμειρτινίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες για την έκκριση της οσμειρτινίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Ωστόσο, η οσμειρτινίνη και οι μεταβολίτες της ανιχνεύθηκαν στα θηλάζοντα κουνιάδια και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουνιαδιών 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 οσμειρτινίνη επιδρά στα όρρηνα και τα θήλα όργανα αναπαραγωγής και θα μπορούσε να μειώσει τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας: **Μελέτες σε ασθενείς με MMK1 βετικό για μεταλλάξεις του EGFR:** Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζουν την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.479 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα βετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (ADAURA, κλινική θεραπεία, FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA3, δεύτερη γραμμή μόνο), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAx και AURA2, δεύτερη γραμμή ή επόμενη) και μία μελέτη Φάσης 1 (AURA1, πρώτη γραμμή ή επόμενη) (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φορμάκου (ADR) ήταν διάρροια (47%), εξάνθημα (45%), παρουνκία (33%), ηροδερμία (32%) και στοματίτιδα (24%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και βαθμού 4 στις μελέτες ήταν 10% και 0,1% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg όσον ημερησίως, οι μειώσεις της δύσης εξάπλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν σε 3,4% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξάπλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,8%. Ασθενείς με ιστορικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπιδωμένη ILD, πνευμονία από ακτινοβολία που έρχετο θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινική ενεργή ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογράμματος (ΗΚΓ) πρελίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 msec) 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 συντάσσονται στον Πίνακα 2, όπου είναι δυνατόν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης των συγκρίσιμων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα αθροιστικό σύνολο από 1.479 ασθενείς με MMK1 βετικούς για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAx, 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 ομάδας 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 (≥1/10) / συχνές (≥1/100 έως <1/10) / όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) / σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) / πολύ σπάνιες (<1/10.000) / μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). **Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA**

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευατηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) ^a	Συντόνισμα βαθμού 3 ή υψηλότερο κατά CTCAE ^b
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνή (19%)	1,1%
	Επίσπαξη	Συχνή (5%)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάσπση πνευμονοπάθειας ^c	Συχνή (3,7%) ^b	1,1%
	Διάρροια	Πολύ συχνή (47%)	1,4%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα ^c	Πολύ συχνή (24%)	0,5%
	Κερατίτιδα ^c	Όχι συχνή (0,7%)	0,1%
Οφθαλμικές διαταραχές	Εξάνθημα ^c	Πολύ συχνή (45%)	0,7%
	Παρουνκία ^c	Πολύ συχνή (33%)	0,4%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ήροδερμία ^d	Πολύ συχνή (32%)	0,1%
	Κνιμοί ^d	Πολύ συχνή (17%)	0,1%
	Ακναικία	Συχνή (4,6%)	0
	Κνίδωση	Συχνή (1,9%)	0,1%
	Σύνδρομο παλαμο-πυελματίας ερυθροδυσαισθισίας	Συχνή (1,7%)	0
	Πολύμορφο ερύθημα ^g	Όχι συχνή (0,3%)	0
	Δερματική αγγειίτιδα ^g	Όχι συχνή (0,3%)	0
	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^h	Σπάνια (0,02%)	
Παρακλινικές εξετάσεις	Παράταση του διαστήματος QTc ^h	Όχι συχνή (0,8%)	
(Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συνιστούν μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTCAE)	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος ^c	Πολύ συχνή (65%)	1,2%
	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος ^c	Πολύ συχνή (62%)	6,1%
	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος ^c	Πολύ συχνή (53%)	1,2%
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος ^c	Πολύ συχνή (33%)	3,2%
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^d	Συχνή (9%)	0

*Συγκριτικά δεδομένα των μελετών ADAURA, FLAURA και AURA (AURA3, AURAex, AURA2 και AURA1): συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του TAGRISSO ως τυχαιοποιημένη θεραπεία τους.

*Ευνήθη Κρίτηρια Ορολογίας Αναπιθύμυτων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0.

*Περιλαμβάνονται: διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα.

*Αναφέρθηκαν 5 περιπτώσεις συμβάντων βαθμού 5 (θανατηφόρων) κατά CTCAE.

*Περιλαμβάνει: εξέλιξη του στάσιμου, στασιμότητα.

*Περιλαμβάνει: έλλειμμα του επιθηλίου του κερατινοειδούς, διάβρωση του κερατινοειδούς, κερατίτιδα, σκιστή κερατίτιδα.

*Περιλαμβάνει: ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, θυλακίτιδα, φυκταίνα, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθριωσώδες, εξάνθημα θυλακιδώδες, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φυκταίνωδες εξάνθημα, κνησιώδες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, διάβρωση δέρματος.

*Περιλαμβάνει: διαταραχή της κοίτης των ούλων, λοιμωχή της κοίτης των ούλων, φλεγμονή της κοίτης των ούρων, δυσχωριασμός ούρων, διαταραχή ούρων, δυστοφία ούρων, λοιμωχή των ούρων, κρύση ούρων, ραβδώσεις ούρων, τοξικότητα ούρων, ουροαλγία, ρήξη ούρων, ουροκάλυψη, ουροκομμάτιση, ουροκυμαλία, παροκινία.

*Περιλαμβάνει: ξηροδερμία, έκζεμα, ρωγμές δέρματος, ξηροδερμία, ζήρυση.

*Περιλαμβάνει: κνησμός των βλεφάρων, κνησμός, κνησμός γενικευμένος.

*Πέντε από τους 1.479 ασθενείς στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA ανέφεραν πολύμορφο ερύθημα. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για πολύμορφο ερύθημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων 7 αναφορών από μια μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (N=3.578).

*Εκτιμώμενη συχνότητα. Το ανώτατο όριο του 95% CI για τη σημειακή εκτίμηση (point estimate) είναι 3/1142 (0,3%).

*Αναφέρθηκαν ένα συμβάν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα προέκυψε από τις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA και τη μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (N = 5.057).

*Αναπαρίστανε τη συχνότητα εμφάνισης των ασθενών οι οποίοι είχαν παράταση του διαστήματος QTcF >500 msec.

*Αναπαρίστανε τη συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD): Στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 11% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,6% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης και 2,5% σε μη Ασιατικές ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που ομοιάζουν με την ILD ήταν 84 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4). **Παράταση του διαστήματος QTc:** Από τους 1.479 ασθενείς των μελετών ADAURA, FLAURA και AURA υπό θεραπεία με TAGRISSO 80 mg, το 0,8% των ασθενών (n=12) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500 msec και το 3,1% των ασθενών (n=46) είχε αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60 msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής με το TAGRISSO προέβλεπε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράστασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διάστημα QTc στις μελέτες ADAURA, FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1). **Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος:** Στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA, αναφέρθηκε διάρροια στο 47% των ασθενών, εκ των οποίων το 38% ήταν συμβάντα βαθμού 1, το 7,9% ήταν βαθμού 2 και το 1,4% ήταν βαθμού 3 • δεν αναφέρθηκαν συμβάντα βαθμού 4 ή 5. Αναπλήστη μείωση της διασποράς στο 0,3% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 2%. Τέσσερα συμβάντα (0,3%) οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA3 ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 22 ημέρες, 19 ημέρες και 22 ημέρες, αντίστοιχα, και η διάμεση διάρκεια των συμβάντων βαθμού 2 ήταν 11 ημέρες, 19 ημέρες και 6 ημέρες, αντίστοιχα. **Διμεταβολικά συμβάντα:** Έχουν παρατηρηθεί πρώιμες μείσεις των διαμέσων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίες σταθεροποιήθηκαν με την πόρση του χρόνου και στη συνέχεια παρέμειναν πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα λευκοπενία, λεμφοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία, τα περισσότερα από τα οποία ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της δόσης. **Ηλικιωμένοι:** Στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA3 (N=1.479) το 43% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, και το 12% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεότερα άτομα (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επέφεραν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (16% έναντι 9%). Τα είδη 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% έναντι 8%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των ασθενών 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 (46% έναντι 31%) και παράταση του QTc (12% έναντι 5%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg). **Ασφαφάρια πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναμένουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg χωρίς την εμφάνιση τοξικών ή/και νεφρικών 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 ΑΕ επαγόμενων από τον EGFR TKI (κυρίως διάρροια και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η κλίμακα από ακούσιες υπερδοσολογίες στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μεμονωμένα περιστατικά ασθενών που έλαβαν επωφελή μια επιπλέον ημερήσια δόση TAGRISSO, χωρίς να προκύψουν κλινικά προβλήματα. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του TAGRISSO. Σε περίπτωση εκκείμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να αρχίζει συμπτωματολογική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοδυναμική κατηγορία: αντινεοπλασματικό παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης κωδικός ATC: L01EB04. **Μηχανισμός δράσης:** Η οσμεινίνη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Αποτελεί μη ανταγωνιστή αναστολέα των Υδροκυάνων του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποιήσιμες (EGFRn) και TKI-ανθεκτική μεταλλαγή T790M. **Φαρμακοκινητικές επιδόσεις:** *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οσμεινίνη έχει υψηλή δραστικότητα και ανασταλτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σειρών μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (MMKP) με μεταλλάξεις ευαισθητοποιήσιμες 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 του στόματος χορήγηση οσμεινίνης προκάλεσε συρρίκνωση του όγκου τόσο σε ξενομοσχεύματα MMKP που φέρουν EGFRn και T790M καθώς και σε διαγονιδιακά μοντέλα όγκου πνεύμονα ποντικών. **Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς:** Το δυναμικό παράστασης του διαστήματος QTc από το TAGRISSO αξιολογήθηκε σε 210 ασθενείς που έλαβαν οσμεινίνη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν δεδομένα ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οσμεινίνης στα διαστήματα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προέβλεπε σχετιζόμενη με το φάρμακο παράταση του διαστήματος QTc κατά 14 msec στα 80 mg με ένα όριο 16 msec (90% CI). **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Επικουρική Θεραπεία των ΜΜΚΠ Θετική για EGFR μεταλλάξεις με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία – ADAURA:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για την επικουρική θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ θετικό σε EGFR μεταλλάξεις (Ex19del ή L858R), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε πλήρη εκτομή του όγκου, με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία, καταδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (ADAURA). Οι επιζήμιες ασθενείς με εξαρτώμενες όγκους σταδίου IB-IIIa (σύμφωνα με την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο [AJCC] 7^η έκδοση) έπρεπε να φέρουν μεταλλάξεις του EGFR (Ex19del ή L858R), οι οποίες ταυτοποιήθηκαν μέσω της δοκιμασίας προδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε προσαρμογής χρησιμοποιώντας υλικό από βιοψία ή χειρουργικό δείγμα σε ένα κεντρικό εργαστήριο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=339, 80 mg από του στόματος όλη ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο (n=343) μετά από ανάφραση από χειρουργική επέμβαση και πρότυπη επικουρική χημειοθεραπεία, όπου χορηγήθηκε. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκαν εντός 10 εβδομάδων και οι ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία εντός 26 εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μεταλλάξης του EGFR (Ex19del ή L858R), την εθνικότητα προέλευσης (Ασιατική ή μη-Ασιατική) και τη σταδιοποίηση με βάση τη διαδερμική διαχωριστική βιοψία με βελόνη (pTNM) (IB ή II ή IIIa) σύμφωνα με την AJCC 7^η έκδοση. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την υποτροπή της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για 3 χρόνια. Το μέτρο κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS) κατά την αξιολόγηση του ερευνητή στον πληθυσμό σταδίου II-IIIa. Η DFS κατά την αξιολόγηση του ερευνητή στον πληθυσμό σταδίου IB-IIIa (συνολικός πληθυσμός) ήταν ένα επιρροδούμετο μέτρο έκβασης αποτελεσματικότητας. Άλλα επιρροδούμετα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό DFS, η συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό OS και ο χρόνος έως την επιβίωση στα σχετιζόμενα με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) στο SF-36. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού ήταν: διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος 30-86 ετών), ≥75 ετών (11%), θήλες (70%), Ασιάτες (64%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (72%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 (64%) ή 1 (36%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), στάδιο IB (31%), στάδιο II (34%) και IIIa (35%). Όσον αφορά την κατάσταση μετάλλαξης του EGFR, το 55% ήταν αλληλοσπύζον εξόνιο 19 και το 45% ήταν μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξόνιο 21 L858R, 9 ασθενείς (1%) είχαν επιβεβαιωθεί ταυτόχρονα *de novo* μεταλλάξη T790M. Η ελαιοφαιμία (60%) των ασθενών έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία πριν από την τυχαιοποίηση (26% IB, 71% IIa, 73% IB, 80% IIIa). Κατά τη χρονική στιγμή της αποκοπής των δεδομένων, 205 (61%) ασθενείς ήταν ακόμη υπό ενεργή θεραπεία, από τους 73 (11%) ασθενείς, οι οποίοι είχαν την ευκαιρία να ολοκληρώσουν την τριετή περίοδο θεραπείας, 40 (12%) ήταν στο σκέλος της οσμεινίνης και 33 (10%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ήγχαναν 37 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποτροπή της νόσου υπό το TAGRISSO. Οι πιο συχνά αναφερόμενες βλάβες υποτροπής ήταν: πνεύμονας (19 ασθενείς), λεμφαδένες (10 ασθενείς) και ΚΝΕ (5 ασθενείς). Ήγχαναν 157 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποτροπή της νόσου υπό το εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες βλάβες υποτροπής ήταν: πνεύμονας (61 ασθενείς), λεμφαδένες (48 ασθενείς) και ΚΝΕ (34 ασθενείς). Η ADAURA κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπής της νόσου ή θανάτου για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό σταδίου II-IIIa. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό σταδίου IB-IIIa. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης της DFS. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ADAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της ADAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή				
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Πληθυσμός σταδίου II-IIIa		Πληθυσμός σταδίου IB-IIIa	
	TAGRISSO (N=233)	Εικονικό φάρμακο (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Εικονικό φάρμακο (N=343)
Επιβίωση ελεύθερη νόσου				
Αριθμός Συμβάντων (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Υποτροπιάζουσα νόσος (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Θάνατοι (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	NC (38, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06% CI), P-τιμή	0,17 (0,11, 0,26), <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30), <0,0001 ^b	
Ποσοστό DFS στους 12 μήνες (%) (95% CI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Ποσοστό DFS στους 24 μήνες (%) (95% CI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Ποσοστό DFS στους 36 μήνες (%) (95% CI) ^c	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR=Ανάλυση Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Mn Υπολογισμός

Το αποτέλεσμα της DFS βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την DFS ήταν 22,1 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO, 14,9 μήνες για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (πληθυσμός σταδίου II-IIIa) και 16,6 μήνες για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (πληθυσμός σταδίου IB-IIIa).

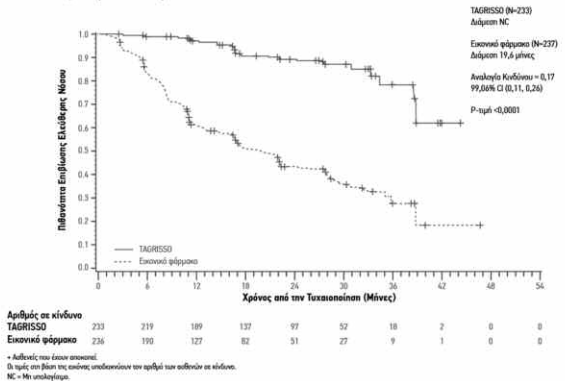
^a Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (33% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή = 0,0094 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

^b Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (29% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή = 0,0088 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

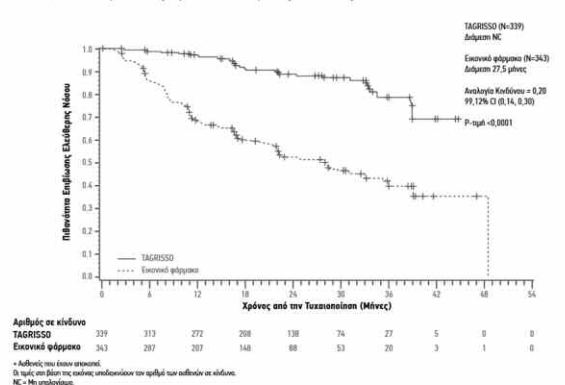
^γ Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο στους 36 μήνες ήταν 18 ασθενείς στο σκέλος της οσιμερτινίνης και 9 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός σταδίου II-IIIa).

^δ Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο στους 36 μήνες ήταν 27 ασθενείς στο σκέλος της οσιμερτινίνης και 20 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός σταδίου IB-IIIa).

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου σε ασθενείς σταδίου II-IIIa κατά την αξιολόγηση του ερευνητή



Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου σε ασθενείς σταδίου IB-IIIa (συνολικός πληθυσμός) κατά την αξιολόγηση του ερευνητή



Το όφελος της DFS με το TAGRISSO σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν συνεπές σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (απαλοιφή στο εξώνιο 19 ή L858R). Μια διερευνητική ανάλυση της DFS του ΚΝΣ (χρόνος έως την υποτροπή σε ΚΝΣ ή τον θάνατο) για ασθενείς υπό TAGRISSO σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο έδειξε HR 0,18 (95% CI: 0,10, 0,33, p < 0,0001) για τον συνολικό πληθυσμό (στάδιο IB-IIIa). *Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν από Ασθενείς:* Η σκετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) στη μελέτη ADAURA αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο του Σύντομου Εντύπου (36) Έρευνας για την Υγεία έκδοση 2 (SF-36v2). Το SF-36v2 δόθηκε στις 12 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες σε σχέση με την τακτοποίηση μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας ή τη διακοπή της. Συνολικά, η HRQL διατηρήθηκε και στο δύο σκέλη έως και 30 μήνες, με τουλάχιστον το 70% των ασθενών στον πληθυσμό σταδίου II-IIIa να μην εμφανίζει κλινικά σημαντική επιδείνωση στην εκτίμηση της σωματικής λειτουργικότητας με το SF-36 ή θάνατο (70% έναντι 76% για TAGRISSO έναντι εικονικού φαρμάκου) ή στην εκτίμηση της ψυχικής υγείας με το SF-36 ή θάνατο (70% έναντι 71% για TAGRISSO έναντι εικονικού φαρμάκου). *Μη προδραστηριοποιημένοι βενικοί για μεταλλάξεις του EGFR τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός ΜΜΚΠ – FLAURA:* Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με βενικό για μεταλλάξεις του EGFR, τοπικά προχωρημένο, που δεν επιδέχεται χειρουργική θεραπεία ή αντικαταβολή, ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένο νόσο, καταδείχθηκε σε μία τακτοποίηση, διπλά υψηλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Το δείγμα των δύο ομάδων ασθενών 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 τακτοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg από στόματος όλη ημερησίως) ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, γεφιντινίλη 250 mg από στόματος όλη ημερησίως ή ερλοτινίλη 150 mg από στόματος όλη ημερησίως). Η τακτοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR (Ex19del ή L858R) και την εθνική προέλευση (Ασιατική ή μ-Ασιατική). Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης μέχρι την εμφάνιση δυσανεξίας στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν

παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Για τους ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα, η μετάβαση μετά την εξέλιξη σε θεραπεία με ανοικτής επισημότητας TAGRISSO επιτρεπόταν υπό την προϋπόθεση ότι τα δείγματα όγκου ήταν θετικά στη μετάλλαξη T790M. Το πρωτεύον 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%), θήλεις (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 μεταστατικό νόσο των οστών (36%), με εξω-βιολογικές σπληνικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ (21%, προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστορικό 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 4, και η καμπύλη Kaplan-Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 3. 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 τακτοποιήθηκαν στο TAGRISSO σε σύγκριση με τον EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (Πίνακας 4 και Εικόνα 4). 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 συγκριτικό παράγοντα (83%, 71%, 59% και 44% αντίστοιχα). Η ανάλυση των καταληκτικών σημείων μετά την εξέλιξη κατέδειξε ότι το όφελος στην PFS διατηρήθηκε και στις επακόλουθες γραμμικές θεραπείες.

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφιντινίλη ή ερλοτινίλη) (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)
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφιντινίλη ή ερλοτινίλη) (N=277)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση σε μήνες (95% CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05% CI), P-τιμή	0,799 (0,641, 0,997), P=0,0462 [†]	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης [†]		
Αριθμός των ανταποκρίσεων (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 τυχαίοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST)		
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφιντινίλη ή ερλοτινίλη) (N=277)
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	115 (41)	175 (63)
Διάμεσος 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 τυχαίοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST)		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	75 (27)	110 (40)
Διάμεσος 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=Μη Υπολογίσιμο

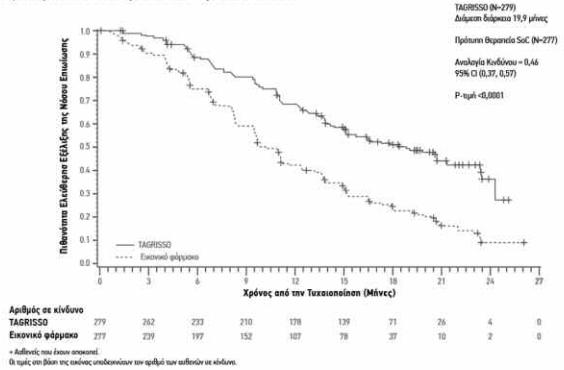
Το αποτέλεσμα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε ομαγισές όγκους (RECIST). *Με βάση μη 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 (PFSS2), του Χρόνου από την τυχοιοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και του Χρόνου από την τυχοιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST) προέκυξαν από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 12 Ιουνίου 2017. Τα αποτελέσματα της Συνολικής Επιβίωσης (OS) προέκυξαν από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 25 Ιουνίου 2019. Η Αναλογία Κινδύνου <1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO

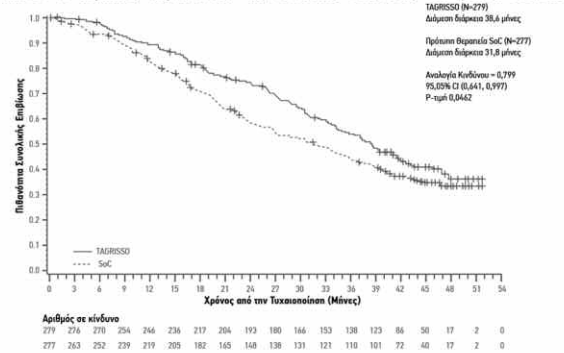
¹ Προσορμοσμένη για ενδίαση ανάλυση (25% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή < 0,0495 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

¹ Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνέπεια με εκείνα που καταγράφηκαν βάσει 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 3. Καμπύλες Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης, όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη FLAURA



Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης στη μελέτη FLAURA



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 εθνικότητας, προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΕ κατά την έναρξη στη μελέτη και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή L858R). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΕ στη μελέτη FLAURA: Ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΕ που δεν είχαν στεροειδή και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχοιοποίηση 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 τυχοιοποίηση μίας υποομάδας 128/556 (23%) ασθενών με μεταστάσεις του ΚΝΕ και τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Η αποτελεσματικότητα στο ΚΝΕ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στη FLAURA κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS του ΚΝΕ (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86, P=0,014).

Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΕ βάσει BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΕ με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη FLAURA

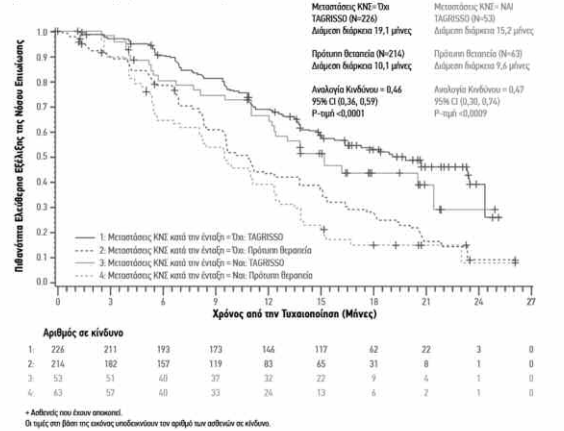
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO N=61	EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (γεφυρωμένη ή ερασιγυμνή) N=67
Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΕ ¹		
Αριθμός των Συμβάντων (%)	18 (30)	30 (45)
Διάρκεια, Μήνες (95% CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)

HR (95% CI), P-τιμή	0,48 (0,26, 0,86), P=0,014	
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΕ και ζώντες στους 6 μήνες (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΕ και ζώντες στους 12 μήνες (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

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

Μία προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΕ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΕ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστορικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΕ) κατά την έναρξη στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη μελέτη FLAURA και παρουσιάζεται στην Εικόνα 5. Ανεξάρτητα από την κατάσταση βλάβης στο ΚΝΕ κατά την έναρξη στη μελέτη, οι ασθενείς στο σκέλος του TAGRISSO παρουσίασαν όφελος αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με εκείνους στο σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων, και υπήρξαν λιγότεροι ασθενείς με νέες βλάβες του ΚΝΕ στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων, 34/277 [12,3%]). Στην υποομάδα ασθενών χωρίς βλάβες του ΚΝΕ κατά την έναρξη, ο αριθμός των νέων βλαβών του ΚΝΕ ήταν μικρότερος στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (7/226 [3,1%] έναντι 15/214 [7,0%] αντίστοιχα).

Εικόνα 5. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωσης κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΕ κατά την έναρξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan-Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη FLAURA



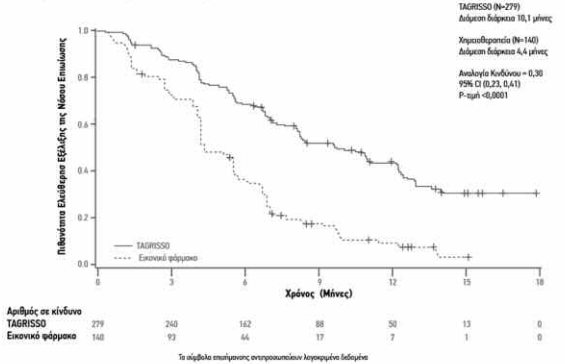
Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν ως Ασθενείς (PRO): Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). 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 παραγόντων (γεφυρωμένη ή ερασιγυμνή). 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 συγκριτικούς παράγοντες για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (βήχας δύσπνοια, θωρακικό άλγος, κόπωση και απώλεια όρεξης), με βελτίωση στα βήχα, επιτυγχάνοντας την καλύτερη κλινική σχετική αποκρίση. Έως τον μήνα 9 δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικούς 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 στους περισσότερους τομείς λειτουργίας και την καθολική κατάσταση υγείας/σχετιζόμενη 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 στην λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Προβλεπόμενα ασθενείς με MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M-AURA3: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί με ή/και με θεραπεία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχοιοποιημένη, ανοικτή, επιπλομένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία τυποιοποιήθηκε μέσω της δοκιμής προσδιορισμού μετάλλαξης EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχοιοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας τον κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξελιχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιρόδοτα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριελάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επιβίωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή. Οι ασθενείς τυχοιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (TAGRISSO: χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση

την πλάτινα), για να πάρουν TAGRISSO (n=279) ή χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλάτινα (n=140). Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την ενδοτική πρόσχεση (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TAGRISSO 80 mg από στόματος όλης ημερησίως μέχρι δυσανεξία στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από πεμετρεξίδη 500 mg/m² με καρβοπλατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδη 500 mg/m² με σισπλατίνη 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 πλάτινα, μπορούν να πάρουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη (πεμετρεξίδη 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 απεικόνιση) 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%), θήλεις (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 σπληγνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΕ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΕ κατά την έναρξη, το ιστορικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη αντικαρκινική μεταστάσεων του ΚΝΕ) και 23% με ηπατικές 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 επιβίωσης 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 6 και η καμπύλη Kaplan-Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 6. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκελών της θεραπείας στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS). **Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδη/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδη/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 (95,56 %CI), P-τιμή	0,87 (0,67, 1,13), P=0,277	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης²		
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 υπολογίσимо, 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 δυναμικά συγκατακτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (99 [71%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με οισμεπτινίμη).
^ 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 Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την οισμεπτινίμη 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 οισμεπτινίμη και 3,1 μήνες (95% CI: 2,9, 4,3) για τη χημειοθεραπεία.

Εικόνα 6. Καμπύλες Kaplan-Meier Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη AURA3



Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυφλοποιημένης 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 παρατηρούνταν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εθνότητας, ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος και μετάλλαξης του EGFR (απαλοιφή στο εξώον 19 και L858R). **Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΕ 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 τυχαίοποίηση 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 7. **Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ μέσω BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη στη μελέτη AURA3**

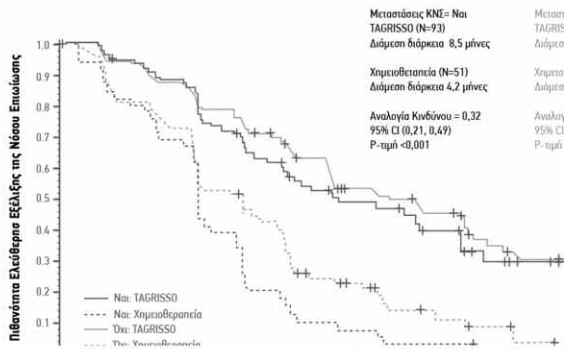
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδην/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδην/Καρβοπλατίνη)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ΚΝΣ ¹		
Ποσοστό ανταπόκρισης ΚΝΣ % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,1 (1,4, 21), P=0,015	
Διάρκεια της Ανταπόκρισης ΚΝΣ ²		
Διάμεση, Μίνες (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, Μίνες (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 αξιολογισμό για ανταπόκριση πληθυσμού (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 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. Μία ανάλυση υποομάδας προκαθορισμένης ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, σχηματίστηκε στη μελέτη AURA3 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.

Εικόνα 7. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωσης κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, καμπύλη Kaplan-Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη AURA3



Η μελέτη AURA3 επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν από Ασθενείς: Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς

και η 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 TAGRISSO 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 τυχαίοποίηση μέχρι 6 μήνες για 5 προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (απώλεια όρεξης, βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια και κόπωση), όπως φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων - Βασικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα - μέση μεταβολή από την έναρξη σε ασθενείς υπό TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία

Σκέλη	Απώλεια όρεξης		Βήχας		Θωρακικό άλγος		Δύσπνοια		Κόπωση	
	TAGRISSO (279)	Χημειο- θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο- θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο- θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο- θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο- θεραπεία (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Προσαρμοσμένος Μέσος Όρος	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Εκτιμώ-μενη Διαφορά (95%CI)	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
p-τιμή	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		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 ασθενή, 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 συνδιακυμανών. Σχετιζόμενα με την υγεία *πολύτατα ζωής και ανάλυση βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας*: Οι ασθενείς υπό TAGRISSO είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης μίας κλινικά σημαντικής βελτίωσης μεγαλύτερης από ή ίσης 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), λόγω πιθανοτήτων σωματικής λειτουργίας 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p=0,002). *Προβλεπόμενοι ασθενείς με MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M-AURAex και AURA2*: Δύο κλινικές μελέτες ενός σκέλους, ανοικτές επίστημονες, η AURAex (Φάση 2 κοροτικής Επέκτασης (n=201)) και η AURA2 (n=210) διεξήχθησαν σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR καρκίνο του πνεύμονα που είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου με μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, περιλαμβανομένου ενός EGFR TKI. Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία τυποποιήθηκε μέσω της δοκιμιάς προδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από τη θεραπεία. Η κατάσταση μετάλλαξης 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 TAGRISSO σε δόση 80 mg δύο 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). Τα δευτερεύοντα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τη Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) και την Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επίβιωση (PFS). Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (AURAex και AURA2) ήταν ως ακολούθως: διάμεση ηλικία 63 ετών, 13% των ασθενών ήταν ηλικίας >75 ετών, θήλειες (68%), Λευκοί (36%), Ασιατές (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), 69% (N=282) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμικές (Εβδομήντα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν ποτέ καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν καταπολέμηση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 ή με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν έλξη θωρακικού απλαγκνικής μεταστάσεως, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προδιοριζόμενες 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 29% με πολλαπλές μεταστάσεις. Σχεδόν όλοι τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατικό νόσο των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίβιωση (PFS) ήταν 12,6 μήνες. Στους 411 προβλεπόμενους ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής 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 AURAex ήταν 62% (95% CI: 55, 68) και 70% (95% CI: 63, 77) στη μελέτη AURA2. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίβιωση (PFS) ήταν 11,0 μήνες 95% CI (9,6, 12,4). Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης μέσω BICR άνω του 50% παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, περιλαμβανομένων της γραμμής θεραπείας, της εθνικής προέλευσης, της ηλικίας και της περιοχής. Στην αξιολόγηση για ανταπόκριση πληθυσμού, 85% (223/262) είχαν τεκμηριωθεί η ανταπόκριση τους στο χρόνο της πρώτης τομωγραφίας (6 εβδομάδες): 94% (247/262) είχαν τεκμηριωθεί η ανταπόκριση τους στο χρόνο της δεύτερης τομωγραφίας (12 εβδομάδες). **Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Φάσης 2 (AURAex και AURA2)**: Διενεργήθηκε μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 στην υποομάδα των 50 (από τους 411) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μετρήσιμες μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκέφαλου κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκε 54% ποσοστό αντικειμενικής 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 θετικό σε δύο μετάλλαξη T790M του EGFR. **Παλαιογραφικά πληθυσμοί**: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAGRISSO 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 οισμερτίνινης έχουν προδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με MMKP. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινόμενη κάθαρση πλάσματος της οισμερτίνινης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος χρόνος κύκατος 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσεως ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η C_{max} συσχέτισαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οισμερτίνινης άσας ημερησίως επιφέρει κατά προσέγγιση 3ηλδία

οισουρέωση 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 TAGRISSO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτίνινης επιτεύχθηκαν με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο) t_{max} 6 (3-24) ωρών, με αρκετές μέγιστες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στο διάστημα των πρώτων 24 ωρών σε ορισμένους ασθενείς. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του TAGRISSO είναι 70% (90%CI 67, 73). Με βάση μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 80 mg, η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της οισμερτίνινης 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 δισκίο των 80 mg όπου το γαστρικό pH αυξήθηκε μέσω χορήγησης ομαρζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οισμερτίνινης (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 (V_d/F) για την οισμερτίνινη είναι 918 L, υποδεικνύοντας καταμετρημένη κατανομή στους ιστούς. Η *in-vitro* πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οισμερτίνινης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οισμερτίνινη συνδέεται ομοιοπαλικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος ορού και ανθρώπου, με ανθρώπινη πρωτεΐνη του ορού και τα παπουκίττα ορού και ανθρώπου. **Βιομετασχηματισμός**: *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η οισμερτίνινη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Παρόσο με τα σπενικά διαθέσιμα στοιχεία, ενωλακτικές μεταβολικές οδοί δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως. Με βάση *in vitro* μελέτες, έχουν ανιχνευτεί 2 φαρμακολογικά δραστικοί μεταβολίτες (AZ7550 και AZ5104) στο πλάσμα προκλινικών ειδών και ανθρώπων μετά από χορήγηση από του στόματος με οισμερτίνινη* ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστικότητα τόσο σε μεταλλάξιμο όσο και σε φυσικό τύπο EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφάνισαν παρόμοιους βροδικές στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο) t_{1/2} 24 (4-72) και 24 (6-72) ωρών, αντίστοιχα. Στο ανθρώπινο πλάσμα, η μητρική οισμερτίνινη αντιστοιχεί σε 0,8%, με τους 2 μεταβολίτες να συνεισφέρουν 0,08% και το 0,07% της συνολικής ραδιενέργειας με το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας να είναι ομοιοπαλικά 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 οισμερτίνινης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η κύρια μεταβολική οδός της οισμερτίνινης ήταν η οξείδωση και η αποαλκυλίωση. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 συστατικά σε ανοιχτά δοχεία δοσίων ούρων και κοπράνων ανθρώπων, όπου 5 συστατικά αντιστοιχούν σε >1% της δόσης από την οποία η αμετάβλητη οισμερτίνινη, ο AZ5104 και ο AZ7550, αντιστοιχούν σε κατά προσέγγιση 1,9, 6,6 και 2,7% της δόσης ενώ μία κυστεϊνική ένωση προσοβής (M21) και ένας άγνωστος μεταβολίτης (M25) αντιστοιχούν σε 1,5% και 1,9% της δόσης, αντίστοιχα. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνινη 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 οισμερτίνινη 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 έμφαση από του στόματος δόση 20 mg, το 67,8% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (1,2% ως μητρική ένωση) ενώ 14,2% της χορηγούμενης δόσης (0,8% ως μητρική ένωση) ανευρέθη στα ούρα μέσω συλλογής διεγερμένων ούρων για έως 84 ημέρες. Η αμετάβλητη οισμερτίνινη αντιστοιχεί σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα. **Αλληλεπιδράσεις με μετωμαρικές πρωτεΐνες**: *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η οισμερτίνινη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, η οισμερτίνινη δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT2, OATP1B3, MATE1, CATE1 και MATE2C σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνινη αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις δεν είναι πιθανό να προκληθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η οισμερτίνινη είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ειδικοί πληθυσμοί**: Σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (n=1.367), δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC_{ss}) και της ηλικίας του ασθενούς (εύρος: 25 έως 91 έτη), του φύλου (65% θήλειες), της εθνικής προέλευσης (περιλαμβανομένων Λευκών, Ασιατών, Ιαπωνικών, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών), γραμμής θεραπείας και των συννηθέντων καπνιστών (n=34 και μη καπνιστές, n=419 πρώην καπνιστές). Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντικός συμμεταβλητή με μικρότερη από 20% μεταβολή της AUC_{ss} της οισμερτίνινης αναμενόμενη σε όρους σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστ看μωρία), όταν συγκρίθηκε με την AUC_{ss} για διάμεσο σωματικό βάρος 61 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις ακριβείς τιμές του σωματικού βάρους, από <43 kg έως >88 kg, τα ποσοστά του μεταβολή AZ5104 κυμαίνονταν από 11,8% έως 9,6% ενώ για την AZ7550 κυμαίνονταν από 12,8% έως 8,1%, αντίστοιχα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η λευκαίνινη ορού ταυτοποιήθηκε ως σημαντική συμμεταβλητή με μεταβολή <30% στην AUC_{ss} της οισμερτίνινης αναμενόμενη σε εύρος λευκαίνινης από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (95% έως 5%

ποσοστημότητα) όταν συγκρίθηκε με την AUCs για τη διάμεση λευκωματίνη κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξαιτίας διαφορών του σωματικού βάρους ή της λευκωματίνης κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η οσμειντινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικούς τύπους προχωρημένων σημειακών όγκων 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 οσμειντινίμης 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, 94,2) και 60,7% (41,6, 88,6) αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία για τον μεταβολίτη AZ5104 n AUC και η C_{max} ήταν 66,5% (43,4, 101,9) και 66,3% (45,3, 96,9) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 50,7% (31,7, 81,6) 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 συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χοληρυθρίνης) και της έκθεσης της οσμειντινίμης. Οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας, λευκωματίνη ορού, έδειξε επίδραση στη ΦΚ της οσμειντινίμης. Οι κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν απέκλεισαν ασθενείς με AST ή ALT >2,5x ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ή εξαιτίας υποκείμενης κακοήθειας, >5,0x ULN ή με ολική χοληρυθρίνη >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 εκδόσεις της οσμειντινίμης ήταν παρόμοιες. Δεν υπάρχουν 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 εκδόσεις της οσμειντινίμης ήταν παρόμοιες. Ασθενείς με CLcr μικρότερη από ή ίση με 10 mL/min δεν συμπεριλήφθησαν στις κλινικές δοκιμές. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τον ασφαλή:** Τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους ονόμαζαν σε απροφικτές, φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επήρσαν στο επιθήλιο του κερατοειδούς χιτώνα (αυτοδευόμενες από ημιαφάνεια και θαλασπία του κερατοειδούς της σκλήρας κατά την οφθαλμολογική εξέταση), τον γαστροεντερικό σωλήνα (περιλαμβανομένης της γλώσσας), το δέρμα και τα αναπαραγωγικά συστήματα του άρρενος και του θήλεως με δευτερογενείς 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 μήνα χορήγησης, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μηνός ακολούθως της διακοπής της χορήγησης, με την εξαίρεση της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του κερατοειδούς. Η οσμειντινίμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πηκτικού synoptolagus (ενδοφλέβια χορήγηση), του αρουραίου και του ποντικού (από του στόματος χορήγηση). Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οσμειντινίμη και ο μεταβολίτης της (AZ5104) αναστέλλουν τον δίαυλο που κωδικοποιείται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παράδοση του διαστήματος QTc. Η οσμειντινίμη δεν προκάλεσε γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες. Η οσμειντινίμη δεν έδειξε καρκινογόνο δυναμικό όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε διαγονιδιακούς ποντικούς Tg rasH2 για 26 εβδομάδες. **Αναπαραγωγική τοξικότητα:** Εκφυλιστικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στους όρχεις αρουραίων και σκύλων που εκτέθηκαν στην οσμειντινίμη για ≥1 μήνα και υπήρξε μείωση της αρσενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οσμειντινίμη επί 3 μήνες. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα παθολογικά ευρήματα στους όρχεις που παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα στους αρουραίους· ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αναστρεψιμότητα αυτών των βλαβών στους σκύλους. Βάσει μελετών σε ζώα, η γονιμότητα σε θήλεα άτομα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με οσμειντινίμη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνοιστρου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στις ωοθήκες και λήπυνσης του επιθήλου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οσμειντινίμη για ≥1 μήνα σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις ωοθήκες μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, χορήγηση οσμειντινίμης 20 mg/kg/ημέρα (περίπου ίση με τη συνιστώμενη ημερήσια κλινική δόση των 80 mg) δεν είχε επιπτώσεις στον κύκλο του οίστρου ή τον αριθμό των θηλυκών που μένουν έγκυες, αλλά προκάλεσε πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας μετά από 1

μήνα διακοπής της δόσης. Σε μια μελέτη τροποποίησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης στον αρουραίο, η οσμειντινίμη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούσες αρουραίους 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 προκάλεσαν μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οσμειντινίμη χορηγήθηκε σε κυοφορούσες θήλες αρουραίων κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οσμειντινίμη 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 εκδόσεων: **Πυρήνας διακίου:** Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, Στεατυλοφυωρμικό νάτριο. **Επικάλυψη διακίου:** Πολυβινυλαικόλη, Διοξείδιο τιτανίου (E 171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, Τάλκης, Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172), Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172), Μελαν οξείδιο σιδήρου (E 172). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτα:** Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτιά των 30 x 1 διακίων (3 κυψελών). Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτιά των 28 x 1 διακίων (4 κυψελών). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε ακραποιημένο 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 ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 21 Μαΐου 2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

ΠΡΟΪΟΝ	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ	ΧΩΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ
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

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