

• Οργάνωση:

Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:

Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



MARC CHAGALL. MONOTYPES EN NOIR ET EN COULEURS. 1961-1963

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

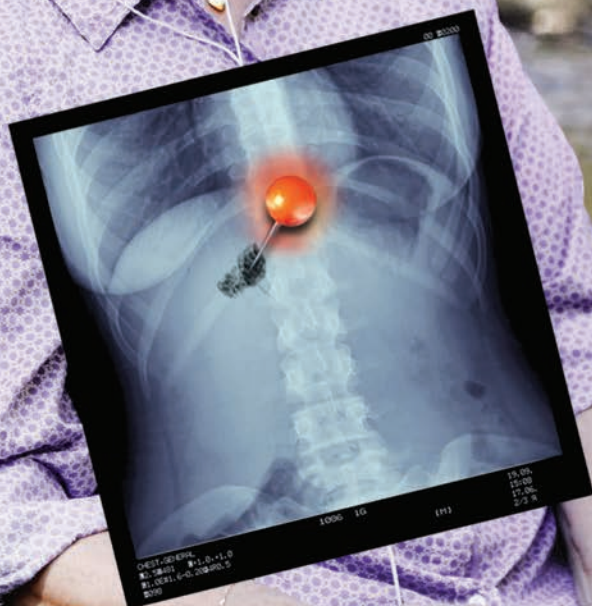
17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Επιστημονικό ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

XGEVA[®]

(denosumab)

GR-XGT-0521-00001



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

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

AMGEN[®]

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



// ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η εποχή μας χαρακτηρίζεται από μία κοσμογονία σημαντικών θεραπευτικών εξελίξεων στη μάχη κατά του καρκίνου. Οι πρόοδοι που σημειώνονται τόσο στην Ακτινοθεραπευτική όσο και στην Κλινική και Μοριακή Ογκολογία είναι σχεδόν καθημερινοί. Επιπλέον, η επιτυχημένη εφαρμογή τους στην κλινική πράξη έχει δώσει, συχνά, εντυπωσιακά αποτελέσματα και έχουν αλλάξει άρδην τη συνολική νοοτροπία και αντίληψη ιατρών και ασθενών απέναντι στη νεοπλασματική νόσο. Ποτέ στο παρελθόν της η Ογκολογία δεν είχε τόσα πολλά να παρουσιάσει. Είναι τέτοιο το πλήθος των επιτευγμάτων, της προόδου και των ανακαλύψεων που προκύπτουν καθημερινά, που η ανάδειξή τους και η ανακοίνωσή τους στα ιατρικά συνέδρια διαμορφώνει ένα συναρπαστικό περιβάλλον.

Εντούτοις, και η φετινή χρονιά σηματοδεύτηκε από την πανδημία COVID-19 η οποία ανέτρεψε όλα τα δεδομένα προκαλώντας αβεβαιότητα για το μέλλον και τροποποιώντας το σύνολο της ιατρικής φροντίδας. Με τις απαραίτητες αλλαγές στην καθημερινότητά μας και με τη σταθερή τήρηση των μέτρων ασφαλούς απόστασης καθώς και αποφυγής συνωστισμού καταφέραμε να επιβιώσουμε με τις μικρότερες δυνατών απώλειες.

Τα «Σύγχρονα Θέματα Ογκολογίας» παραδοσιακά από το 2010 επιμένουν σε αυτήν την προσπάθεια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Έτσι και φέτος, σας καλωσορίζουμε με ιδιαίτερη χαρά στο Συνέδριό μας που συνδιοργανώνεται από το Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» και την Ογκολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης στις 17-19 Μαρτίου και που διενεργείται εξ ολοκλήρου διαδικτυακά.

Με εκτίμηση

Οι Πρόεδροι της Οργανωτικής Επιτροπής

Σ. Κακολύρης

Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Δ.Π.Θ.
Διευθυντής Πανεπιστημιακής
Ογκολογικής Κλινικής
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Γ.Πισσάκας

Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος
Συντονιστής Διευθυντής Τμήματος
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,
Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

ΕΓΓΕΚΡΙΜΕΝΟ ΠΛΕΟΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (mHSPC)



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



XTA/ADV 1 / 05.2021

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

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύνταξη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα [Ω...](#) του παρόντος εντύπου.

Για περαιτέρω πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται από την Astellas Pharmaceuticals AEBE, κατόπιν αιτήσεως. Νοσοκομειακή τιμή (Κούτι x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40 mg /TAB): €2.261,67

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

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

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

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

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



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

Xtandi™
enzalutamide

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

// ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Σ. Κακολύρης - Γ. Πισσάκας

Μέλη:

Κ. Αμαραντίδης
Α. Δαματοπούλου
Κ. Δουκάκη
Μ.Α. Καλογερίδη

Κ. Κουκάκη
Ε. Μπιζιώτα
Ν. Ξενίδης
Χ. Χουντής

// ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Κλ. Δουκάκη - Ειρ. Μπιζιώτα

Μέλη:

Σ. Αγγελάκη
Α. Αθανασιάδης
Αικ. Αλεξοπούλου
Χ. Ανδρέαδης
Ν. Ανδρουλάκης
Α. Αρδαβάνης
Λ. Βαμβακάς
Μ. Βασιλαματζίς
Γρ. Γεωργακόπουλος
Ι. Γεωργακόπουλος
Β. Γιαννουζάκος
Α. Γκανταΐφη
Ε. Γκόγκα
Α. Δαματοπούλου
Χ. Εμμανουηλίδης
Γ. Ζάννος
Α. Ζυγογιάννη

Γ. Ηλιάδης
Μ.Α. Καλογερίδη
Χ. Καλόφωνος
Δ. Καρδαμάκης
Χ. Καρανικιώτης
Στ. Κάχρης
Α. Κορόβηλα
Ι. Κούβαρης
Μ. Κουκουράκης
Β. Κουλουρίας
Κ. Κουτσούκος
Ζ. Λιακούλη
Μ. Λιόντος
Ε. Λυραράκη
Δ. Μαυρουδής
Π. Μέμτσα
Ε. Μπερούκας

Β. Μποζιονέλλου
Κ. Μπόνιου
Χ. Παπαδημητρίου
Π. Παπακοτούλας
Χ. Παπανδρέου
Γ. Πενθερουδάκης
Ε. Πεπόνη
Γ. Πλατανιώτης
Α. Ρουπακιά
Ε. Σαλούστρος
Ι. Σουγκλάκος
Κ. Σωτηριάδου
Α. Σωτηροπούλου
Δ. Τζαννίνης
Ι. Τζιτζίκας
Ε. Τιμοθεάδου
Μ. Τόλια
Π. Τσέκρης
Μ. Χαλαλαμπίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθηση στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κλινικός επιπλοκισμός: Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιπλοκές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιπλοκές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

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

Δευτερογενείς κύριες Καρδιακές: Εχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων καρδιακών σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρδιακός οξυόρρογος κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και μεταβατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, μακροσκόπηση αιμορραγίας ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επώδυνη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορές πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσοχίες της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών στο πλαίσιο. Η αναγνώριση της βαρφαρίνης και αντιπηκτική ομοιοείδη με κομμάρι πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασεκνομαροφίλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

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

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

Πρόσβαση καρδιαγγειακού νόσου: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλεισμένοι ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στεφανίτιδα (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή αντέναρκα κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) $\geq 45\%$, βρογχίτιδα

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρικών ορμονικών αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύποπτο παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το κούνηλο σφάλματος κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας διηνη ριπίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυταροστική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήση της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντεσταζέλης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδεροτοξικότητας επαγόμενης από τη ντεσταζέλη. **Αντιδράσεις υπεραισθησίας:** Αντιδράσεις υπεραισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου, γλώσσας, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλ.επ. παράγραφο 4.8).

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) με την enzalutamide. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική/κόπωση, εξάρσεις υπέρταση, κατόπηση, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νοτική διαταραχή και ουδεροτοξικότητα. Επιπλοκή κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Εχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστροφής κεφαλοσπονδίας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλ.επ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως: **πολύ συχνές** ($\geq 1/10$), **συχνές** ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), **σπάνιες** ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), **πολύ σπάνιες** ($< 1/1000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδεροπενία Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, δυσνομία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανιχνεύσιμων πόνων Όχι συχνές: νοτική διαταραχή, επιπλοκές κρίσεις* Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστροφής κεφαλοσπονδίας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχυμική παράταση νύσας* Μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξόφιες, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: εξοδονία, κνησμός Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατόπηση* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκή αστασία, μυϊκή αδυναμία, οστεοαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση
Κακώσεις θηλάγγων και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
* Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των "Σπασμών" συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.
† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχυμική καρδιακή νόσο», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμωμένων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στεφανίτιδα, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αθηροσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας.
‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμωμένους όρους με τη λέξη «κάτωμα» στα σπαστά.

βασισμένων των ακόλουθων προτιμωμένων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στεφανίτιδα, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αθηροσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας.
‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμωμένους όρους με τη λέξη «κάτωμα» στα σπαστά.

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

Ισχυμική καρδιακή νόσος: Σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχυμική καρδιακή νόσος, εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκαπέντε (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ισχυμική καρδιακή νόσο που οδήγησε σε θάνατο. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφάλματος κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν αποδεκτές πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V., Sylvisweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έκτασης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 30 Απριλίου 2021

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Ελλάδα*

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

Κύπρος*

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

*Κυκλοφορούν μόνο το 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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





// Πέμπτη, 17 Μαρτίου 2022

15:00-17:20 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Προεδρείο: **Π. Μακραντωνάκης, Γ. Ζάννος**

15:00-15:30 Ο δυναμικός χάρτης θεραπείας για τους καρκίνους του ουροθηλίου:
Η βέλτιστη οδός για τους ασθενείς. (The dynamic map of treatment
for UC: The optimal pathway for your patients.)

Ε.Ι. Περδικούρη

Sponsored by **MERCK**

15:30-15:50 Επικουρική θεραπεία: Σε ποιους ασθενείς με καρκίνο του νεφρού
έχει όφελος;

Ε. Χαμαλίδου

15:50-16:10 Αλληλούχηση θεραπειών για mRCC υπό το πρίσμα των νέων
θεραπευτικών επιλογών. Κριτήρια;

Λ. Κοντοβίνης

16:10-16:30 Μηχανισμοί αντίστασης στις αντιαγγειογενετικές θεραπείες.

Ε. Καραμητρούσης

16:30-16:50 Θεραπευτικές επιλογές σε μη διαυγοκυτταρικό ca νεφρού.

Δ. Ντουφεξής

16:50-17:00 Συζήτηση

17:00-17:20 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

17:20-19:20 ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Προεδρείο: **Ν. Ξενίδης, Μ. Τόλια**

17:20-17:50 Ο αναδυόμενος ρόλος του NGS στη θεραπεία του καρκίνου.

Ε. Παπαδοπούλου

17:50-18:20 Πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υγρή βιοψία για την
έγκαιρη διάγνωση;

Ι. Μπαλκουρανίδου

18:20-18:50 Εξατομικεύοντας τη θεραπευτική επιλογή για τον προχωρημένο
καρκίνο των ωοθηκών.

Ε. Μπιζιώτα

Sponsored by  **MSD**
INVENTING FOR LIFE

18:50-19:20 Η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας στους μη μελανοκυτταρικούς
καρκίνους του δέρματος.

Ι. Κοραντζής

Sponsored by **sanofi**

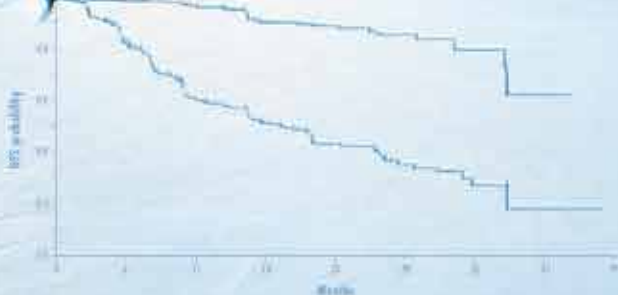
ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΟΝ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟ EGFR ΜΜΚΠ

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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες : βήθους>3. Διάρροια 2%. Παρονυχία 1%.

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



19:20-20:30 **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ Ι**

Προεδρείο: **Ι. Σουγκλάκος, Δ. Κατσώχη**

19:20-19:40 Κριτήρια χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας και διάρκεια στον πρώιμο καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II/III.

Ουρ. Ρωμανίδου

19:40-20:00 Ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του ορθού.

Κ. Φιλιππάτος

20:00-20:20 Ηπατικές μεταστάσεις. Αντιμετώπιση:

- Διαδερμικός καυτηριασμός, χημειοεμβολισμός, ραδιοσυχνότητες
- Στερεοτακτική ακτινοβολήση

Κ. Φρίγκας

Α. Ζυγογιάννη

20:20-20:30 Συζήτηση

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ε. Τιμοθεάδου**

20:30-21:00 Σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις στον μεταστατικό καρκίνο μαστού. Ποιος ο ρόλος της κλασικής χημειοθεραπείας στον θεραπευτικό αλγόριθμο σήμερα;

Γ. Πολυχρονίδου

Sponsored by **teva**


NUBEQA®
(darolutamide) 300 mg
tablets



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

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

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
PP-NUB-GR-0006-1



// Παρασκευή, 18 Μαρτίου 2022

09:00-10:30 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ - ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Προεδρείο: **Χ. Εμμανουηλίδης, Κ. Μπόνιου**

09:00-09:20

Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος.

Μ. Βασλαματζής

09:20-09:40

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος.

Ε. Μπερούκας

09:40-10:00

Θεραπευτικός αλγόριθμος στον HCC.

Α. Βαγιωνάς

10:00-10:20

Μοριακοί στόχοι και στοχευμένη θεραπεία στο χολαγγειοκαρκίνωμα.

Π. Βλαχοστέργιος

10:20-10:30

Συζήτηση

10:30-12:10

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Προεδρείο: **Ν. Ανδρουλάκης, Γρ. Γεωργακόπουλος**

10:30-11:00

Ενδοκρινιπάθειες σχετιζόμενες με τις νεότερες θεραπείες.

Κ. Παζαϊτού

11:00-11:40

Η PARP αναστολή σε BRCA μεταλλαγμένους όγκους: Δεδομένα και προοπτικές.

- Καρκίνος μαστού
- Καρκίνος ωοθηκών
- Καρκίνος παγκρέατος
- Καρκίνος προστάτη

Σ. Παπακάτσικα

Α. Παπαδάκη

Ε. Χαντζάρα

Γ. Ρίζος

11:40-12:10

Αναδιάταξη στη NTRK. Πώς διαμορφώνονται οι θεραπευτικές επιλογές.

Ν. Τσουκαλάς

12:10-12:40

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ



Ogivri[®]

(trastuzumab)

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την πλήρη Περίληψη των
Χαρακτηριστικών του προϊόντος.



VIATRIS

New KAK: Viatriis Limited, Ιρλανδία
Generics Pharma Hellas
Αγ. Δημητρίου 63, 17456 Άλιμος



Προωθείται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
145 68 Κρυσσινί, Αττικής, Ελλάδα
Τ: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

12:40-14:00 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ I

Προεδρείο: **Α. Αρδαβάνης, Α. Δαματοπούλου**

12:40-13:10 Χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία στο στάδιο III του NSCLC στην εποχή της ανοσοθεραπείας;

- Ακτινοθεραπεία
- Χειρουργείο

Α. Κορόβηλα

Χ. Χρηστίδης

13:10-13:30 Η επικουρική θεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα. Πέρα από τη χημειοθεραπεία.

Ν. Καποδίστριας

13:30-13:50 Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στην 1^η γραμμή θεραπείας του SCLC.

Π. Καραδαγλής

13:50-14:10 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον μη χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ.

Π. Μέμτσα

14:10-14:20 Συζήτηση

14:20-16:10 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Προεδρείο: **Χ. Ανδρεάδης, Μ. Χαραλαμπίδου**

14:20-14:40 Εντοπισμένη νόσος. Κριτήρια επιλογής της Ακτινοθεραπείας έναντι της προστατεκτομής;

Α. Γκανταΐφη

14:40-15:00 Διαχείριση ορμονοάντοχου μη μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.

Δ. Ματθαίος

15:00-15:20 Διαχείριση ορμονοευαίσθητου μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.

Ε.Ι. Περδικούρη

15:20-15:40 Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη: Πόσο καθοριστικός;

Ε. Μαραγκούλη

15:40-16:00 Εφαρμογές της πυρηνικής ιατρικής στον καρκίνο του προστάτη.

Α. Ζησιμόπουλος

16:00-16:10 Συζήτηση

16:10-17:50 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ I

Προεδρείο: **Δ. Μαυρουδής, Μ. Κουκουράκης**

16:10-16:30 Βελτιώνοντας την επικουρική θεραπεία στον ER+/HER2- καρκίνο του μαστού.

Α. Φωταρέλλη

16:30-16:50 Ενδείξεις προεγχειρητικής ΧΜΘ στον καρκίνο του μαστού. Νεότερα Δεδομένα

Σ. Λέββα

16:50-17:20 Ακτινοθεραπεία στους περιοχικούς λεμφαδένες μετά από επικουρική χημειοθεραπεία. Πότε;

Ε. Πεπόνη

17:20-17:40 Endopredict-a 2nd generation gene expression test.

Γ. Ρηγάκος

17:40-17:50 Συζήτηση

BINOCRIT[®]

epoetin alfa

ZARZIO[®]

filgrastim

BINOZAR/32/1/1 11/2021

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

Πριν τη συνταγογράφηση
συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη 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



Προωθείται από την εταιρεία:

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

145 68 Κρουονέρι, Αττικής, Ελλάδα

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



17:50-18:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

18:00-19:30 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προεδρείο: **Χ. Καρανικιώτης, Ζ. Λιακούλη**

- | | | |
|--------------------|--|----------------------|
| 18:00-18:30 | Σύνοψη ενδείξεων της ανοσοθεραπείας στους συμπαγείς όγκους. | Γ. Τσιρώνης |
| 18:30-19:00 | Δείκτες καθοδήγησης για την ανοσοθεραπεία (TMB, PDL1, MSI-H, MMR deficiency). Υπάρχει ρόλος; | Α. Κωτσάκης |
| 19:00-19:30 | Ιστικές μεταβολές που παρατηρούνται από την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στους συμπαγείς όγκους, από την πλευρά του παθολογοανατόμου. | Λ. Κακλαμάνης |

19:30-21:00 ΟΓΚΟΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Προεδρείο: **Ι. Μπουκοβίνας, Μ. Τοπαλίδου**

- | | | |
|--------------------|--|--------------------------|
| 19:30-19:50 | Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα στον καρκίνο του δέρματος. | Γ. Λαζαρίδης |
| 19:50-20:00 | Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του δέρματος. | Ε. Λυραράκη |
| 20:00-20:10 | Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στα μελανώματα. | Στ. Κάχρης |
| 20:10-20:30 | Η αξία και συμβολή της ανοσοθεραπείας στην επικουρική χορήγηση στο μελάνωμα. | Α. Μπούτης |
| 20:30-20:50 | Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του μεταστατικού μελανώματος. | Ν. Διαμαντόπουλος |
| 20:50-21:00 | Συζήτηση | |

Ανώτερη Προγνωστική και Προβλεπτική Ικανότητα

Έμπιστα Εξατομικευμένα Αποτελέσματα

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

Το NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει το EndoPredict

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

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

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

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

Διαθέσιμο στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση του Ε.Ο.Π.Υ.Υ.
για Προεμμηνοπαυσιακές & Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες, ER-θετικό, HER2-αρνητικό,
Μέγεθος: pT1-3, Στάδιο: 1-3, με Αρνητικούς ή Έως 3 Θετικούς Διηθημένους Λεμφαδένες

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



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



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



// Σάββατο, 19 Μαρτίου 2022

09:00-11:10 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ II

Προεδρείο: **Σ. Αγγελάκη, Αικ. Αλεξοπούλου**

- | | | |
|--------------------|--|---------------------------|
| 09:00-09:20 | Μεταστατικός καρκίνος του πνεύμονα. Διαχείριση νόσου με EGFR μετάλλαξη και παράκαμψη της αντίστασης. | Α.Ε. Μακραντωνάκης |
| 09:20-09:50 | Μεταστατικός καρκίνος του πνεύμονα. Διαχείριση νόσου με αναδιάταξη ALK. | Γ. Πολυχρονίδου |
| 09:50-10:10 | Νέες Θεραπείες του προχωρημένου ΜΜΚΠ με σπάνιες μεταλλάγες (BRAF, RET, HER2, KRAS etc). | Ε. Ζαΐρη |
| 10:10-10:30 | Ο ρόλος της μετάλλαξης KRAS G12C ως νέος θεραπευτικός στόχος στον καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ). | Τ. Κουκάκη |
| 10:30-11:00 | Συνδυασμοί ανοσοθεραπείας στην 1 ^η γραμμή θεραπείας του ΜΜΚΠ. | Ι. Μούντζιος |

Sponsored by  Bristol Myers Squibb

11:00-11:10 Συζήτηση

11:10-13:00 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ II

Προεδρείο: **Κ. Παπαζήσης, Κ. Αμαραντίδης**

- | | | |
|--------------------|---|----------------------|
| 11:10-11:30 | Πώς διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στον HER-2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. | Ε. Λάλλα |
| 11:30-11:50 | Η θέση των αναστολέων CDK4/6 στην 1 ^η αλλά και επόμενες γραμμές θεραπείας στον ER+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού. | Κ. Λόγα |
| 11:50-12:10 | Επιλογές μετά την πρόοδο στους CD4/6; Στόχευση του PIK3CA. | Σ. Ζλατίντση |
| 12:10-12:30 | Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού. Νεότερα δεδομένα. | Ε. Μπιζιώτα |
| 12:30-12:50 | Υπάρχει διαγνωστικός αλγόριθμος στην απεικόνιση του καρκίνου του μαστού; | Σ. Δευτεραίος |
| 12:50-13:00 | Συζήτηση | |

LONGUEX

lpegfilgrastim



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

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

Τρόπος διάθεσης:

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

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (Δελτίο τιμών 25/02/2021): 639,65 €

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία υπάρχει διαθέσιμη από την εταιρεία, εφόσον ζητηθεί.

innovis
Future health today

Συν-πρώθηση:

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λ. Κηφισίας 44, 15125 Μαρούσι Αττικής
Τ: 2162005600, Φ: 2106664804
www.innovispharma.gr



13:00-14:20 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ-ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Προεδρείο: **Α. Ψυρρή, Δ. Καρδαμάκης**

- 13:00-13:20** Νεο-επικουρική ανοσοθεραπεία στον καρκίνο κεφαλής τραχήλου. **Κ. Ψιάνου**
- 13:20-13:50** Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου κεφαλής τραχήλου. **Ι. Κοραντζής**
- 13:50-14:10** Ακτινοθεραπεία των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Υπάρχουν εξελίξεις; **Ι. Γεωργακόπουλος**
- 14:10-14:20** Συζήτηση

14:20-15:00 ΜΕΣΗΜΒΡΙΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ

15:00-16:10 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ II

Προεδρείο: **Θ. Μακατσώρης, Β. Κουλουλίας**

- 15:00-15:20** Μοριακή στόχευση στον μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο. **Ζ. Σαριδάκη**
- 15:20-15:40** Νέο επικουρική και επικουρική θεραπεία στον καρκίνο οισοφάγου-στομάχου. **Μ. Καραμούζης**
- 15:40-16:00** Πώς διαμορφώνεται η θεραπευτική αντιμετώπιση στον εντοπισμένο και προχωρημένο καρκίνο του στομάχου με τους checkpoints inhibitors. **Γ. Οικονομόπουλος**
- 16:00-16:10** Συζήτηση

16:10-18:10 ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Προεδρείο: **Χ. Πανόπουλος, Κλ. Δουκάκη**

- 16:10-16:40** Εξελίξεις στη διαχείριση του ουροθηλιακού καρκίνου. **Α. Ανδρεάδου**
- 16:40-17:10** Νέα υποδόρια μορφή στον θεραπευτικό αλγόριθμο του HER2-θετικού καρκίνου του μαστού.
- 17:10-17:40** Antibody drug conjugates στη θεραπεία του καρκίνου.
- 17:40-18:10** Ξεπερνώντας τις προκλήσεις στην αντιμετώπιση του HER2+ μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

Sponsored by  Bristol Myers Squibb

Ουρ. Ρωμανίδου

Sponsored by 

Ι. Δημητριάδης

Ν. Ξενίδης

Sponsored by 

Στη γυναίκα με
HR+, HER2- MBC

Πιθανότητα
η κατάστασή της
θα επιδεινωθεί*
Έχετε το Verzenios¹⁻⁴



- Το **Verzenios** ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR+), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού **σε συνδυασμό** με έναν **αναστολέα αρωματάσης (AI)** ή **φουλβεστράντη** ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία¹
- Σε προεμμηνοπαυσιακές ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης¹.

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

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



18:10-20:00

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Προεδρείο: **Χ. Παπαδημητρίου, Ι. Κούβαρης**

18:10-18:30

Προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή primary cytoreduction στον καρκίνο των ωοθηκών;

Ε. Τιμοθεάδου

18:30-18:50

Θεραπεία στον καρκίνο των ωοθηκών που σχετίζεται με brca/HR deficiency.

Α. Καλυκάκη

18:50-19:10

Στοχεύουσες θεραπείες και ανοσοθεραπεία στον καρκίνο ενδομητρίου.

Μ. Λιόντος

19:10-19:30

Επιλογή ασθενών για επικουρική χημειοακτινοθεραπεία στον καρκίνο τραχήλου μήτρας.

Κ. Φιλυπάτος

19:30-19:50

Ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του ενδομητρίου: Πότε;

Μ.Α. Καλογερίδη

19:50-20:00

Συζήτηση

20:00-20:30

Κλείσιμο - Συμπεράσματα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Verzenios 50mg, 100mg και 150mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Verzenios 50 mg**: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αμπερισκίλλης και 14 mg λακτόζη μονοϋδρική. **Verzenios 100 mg**: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg αμπερισκίλλης και 28 mg λακτόζη μονοϋδρική. **Verzenios 150 mg**: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αμπερισκίλλης και 42 mg λακτόζη μονοϋδρική. **Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Verzenios ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνιο του μαστού σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης ή φουλεστράντη ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχριντρόπου ορμόνης (LHRH). **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με το Verzenios θα πρέπει να πραγματοποιούνται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. **Δοσολογία Το Verzenios σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία** Η συνιστώμενη δόση της αμπερισκίλλης είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του παράγοντα της ενδοκρινικής θεραπείας για τη συνιστώμενη δοσολογία. Το Verzenios θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, για όσα διάστημα ο ασθενής απολαμβάνει κλινικά όφελος από τη θεραπεία ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. **Προσαρμογές της δόσης** Η αντιμετώπιση κάποιων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να απαιτεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης στα 100 mg δύο φορές την ημέρα ως πρώτη προσαρμογή δόσης και στα 50 mg δύο φορές την ημέρα ως δεύτερη προσαρμογή δόσης. **Συστάσεις χειρισμού για το Verzenios** Αποστολικά: Αμολογολόγος Τοξικότητας, Διάρροια, Αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών, Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα. Άλλες μη-αμολογολογικές τοξικότητες (με εξαίρεση τη διάρροια, τις αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και τη διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα) **Ειδικά πληθυσμοί** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Δεν είναι απαραίτητη οποιοδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμπερισκίλλης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Η αμπερισκίλλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Δεν είναι απαραίτητη οποιοδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (σταθίου A κατά Child Pugh) ή μέτρια (σταθίου B κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή (σταθίου C κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δοσολογικής συχνότητας σε μία φορά την ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμπερισκίλλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Verzenios προορίζεται για χρήση από το στόμα. Η δόση μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή με χυμό γκρέιπφρουτ. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Ουδετεροπενία** Αναφέρθηκε ουδετεροπενία σε ασθενείς που λάμβαναν αμπερισκίλλη. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4. Θανατηφόρα συμβάντα εμφανίστηκαν σε <1% των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού στον επαγγελματία υγείας που τις παρακολουθεί. **Λοιμώξεις/παρασιτώσεις** Λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμπερισκίλλη συν τα συμπτώματα της ενδοκρινικής θεραπείας σε υψηλότερο ποσοστό από ό,τι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην ενδοκρινική θεραπεία. Πνευμονική λοίμωξη αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμπερισκίλλη χωρίς συνυπάρχουσα ουδετεροπενία. Θανατηφόρα συμβάντα εμφανίστηκαν σε <1% των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται ιατρικά κατάλληλα. **Φλεβική θρομβοεμβολή** Φλεβική θρομβοεμβολική επεισόδια αναφέρθηκαν στο 5,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με αμπερισκίλλη συν φουλεστράντη ή αναστολείς αρωματάσης, σε σύγκριση με 0,8% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν φουλεστράντη ή αναστολείς αρωματάσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται ιατρικά κατάλληλα. **Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες** Αυξήσεις στις ALT και AST αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμπερισκίλλη. Με βάση το επίπεδο αύξησης της ALT ή της AST, μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αμπερισκίλλης. **Διάρροια** Η διάρροια είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου διαρροϊκού επεισοδίου ήταν περίπου 6 έως 8 ημέρες και η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 9 ή 12 ημέρες (Βαθμού 2) και 6 έως 8 ημέρες (Βαθμού 3). Η διάρροια μπορεί να συσχετιστεί με αφυδάτωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες όπως η λοπεραμίδη, με την πρώτη εμφάνιση κόνιου σημείου χαλαρών κοπράνων, να αυξάνουν την πρόσληψη υγρών από το στόμα και να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας που τις παρακολουθεί. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια Βαθμού ≥ 2. **Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα** Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμπερισκίλλη. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά της ILD/πνευμονίτιδας και αντιμετωπίστε τους ιατρικά κατάλληλα. Με βάση τον βαθμό της ILD/πνευμονίτιδας, η αμπερισκίλλη ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης. Διακόψτε μόνιμα την αμπερισκίλλη σε ασθενείς με βαθμό 3 ή 4 ILD/πνευμονίτιδα. **Συγχρόνηση επαγωγών CYP3A4** Η συγχρόνηση επαγωγών CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένων αποτελεσματικότητας της αμπερισκίλλης. **Σπληνική κρίση** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αμπερισκίλλης σε ασθενείς με σπληαλική κρίση. **Λακτόζη** Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, κληρική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **Νάτριο** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **Άλλες πληροφορίες με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Η αμπερισκίλλη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η συγχρόνηση της αμπερισκίλλης με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωσή της αμπερισκίλλης στο πλάσμα. Η χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 σε συνδυασμό με την αμπερισκίλλη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται η συγχρόνηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, θα πρέπει να μειώνεται η δόση της αμπερισκίλλης και να ακολουθεί προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα. Αποφύγετε την κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4. Πρέπει, ωστόσο, να υπάρχει στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Η συγχρόνηση ισχυρών επαγωγών CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένων αποτελεσματικότητας της αμπερισκίλλης. Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος κατά πόσον η αμπερισκίλλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών συστηματικής δράσης. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμπερισκίλλης σε εγκύους γυναίκες. Το Verzenios δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Δεν είναι γνωστό εάν η αμπερισκίλλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/νήπια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμπερισκίλλη δεν θα πρέπει να θηλάζουν. Η επίδραση της αμπερισκίλλης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Verzenios έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επιδεικνύουν ιδιαίτερη προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων σε περίπτωση που αισθάνονται κόπωση ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Verzenios. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η διάρροια, οι λοιμώξεις, η ουδετεροπενία, η αναμία, η κόπωση, η ναυτία, ο έμετος και η μειωμένη όρεξη. **Υπερδοσολογία** Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της αμπερισκίλλης, μπορεί να εμφανιστούν κόπωση και διάρροια, θα πρέπει να παρέχεται γενική υποστηρικτική φροντίδα. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01FE03 **Κατάλογος εκδόχων** Πυρήνας δισκίου: καρμελλόζη, πολυβινυλαικόλη [E1203], τιτανίου διοξειδίου [E171], πολυαιθυλενογλυκόλη [E1521], τάλκης [E553b], σιδήρου οξείδιο κίτρινου [E172], σιδήρου οξείδιο κόκκινου [E172]. **Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**: πολυβινυλαικόλη [E1203], τιτανίου διοξειδίου [E171], πολυαιθυλενογλυκόλη [E1521], τάλκης [E553b], σιδήρου οξείδιο κίτρινου [E172]. **Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**: πολυβινυλαικόλη [E1203], τιτανίου διοξειδίου [E171], πολυαιθυλενογλυκόλη [E1521], τάλκης [E553b], σιδήρου οξείδιο κίτρινου [E172]. **Ισότητες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία. **ΑΠΟΛΥΤΩΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/18/1307/010, EU/1/18/1307/012, EU/1/18/1307/014. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Σεπτεμβρίου 2018. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 19 Ιουλίου 2021. **Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:** <http://www.ema.europa.eu> και στην ιστοσελίδα της ΦΑΡΜΑΕΡΒ-ΜΑΛΥ, www.lilly.gr. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. **ΜΟΡΦΕΣ/ ΤΙΜΕΣ** VERZENIOS F.C.TAB 50, 100 και 150MG/TAB ΒΤΧ28 δισκία σε BLISTERS PCTFE/PE/PVC/ALU. **Χ.Τ.:** 1.204,28 €, **Α.Τ.:** 1.340,36 €, **Ν.Τ.:** 1.082,78 € **ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ:** Ποσοστό αποζημίωσης 100%

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

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

// ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Αγγελάκη Σοφία	Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Αλεξοπούλου Αικατερίνη	MD, Ακτινοθεραπεύτρια - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Επιστημονικά Υπεύθυνη, Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα Παιδιών & Εφήβων, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών «Παν. & Αγλαΐας Κυριακού»
Αμαραντίδης Κυριάκος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Έβρου, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Δ.Π.Θ.
Ανδρεάδης Χαράλαμπος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας - Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Ανδρεάδου Άννα	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ' Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Ανδρουλάκης Νικόλαος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο»
Αρδαβάνης Αλέξανδρος	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής-Επιστημονικός Υπεύθυνος Α' Παθολογικού-Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Βαγιωνάς Αναστάσιος	MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Επιστημονικός Συνεργάτης Πνευμονολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»
Βασιλαματζής Μιχαήλ	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά και Διοικητικά Υπεύθυνος, Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Βλαχοστέργιος Παναγιώτης	MD PhD Παθολόγος - Ογκολόγος τ. Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Cornell, ΗΠΑ Επιστημονικός Συνεργάτης ΙΑΣΩ Θεσσαλίας
Γεωργακόπουλος Γρηγόριος	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Διευθυντής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Κ.Η.Ν. «Ν. Κούρκουλος», Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Γεωργακόπουλος Ιωάννης	Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Γκανταΐφη Αρετή	MD, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Δαματοπούλου Αθανασία	Ακτινοθεραπεύτρια - Ογκολόγος, Διευθύντρια, Α' Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Δευτεραίος Σάββας	Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ
Δημητριάδης Ιωάννης	MD, MSc, Παθολόγος - Ογκολόγος, Εξωτερικός Συνεργάτης «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center & «Θεραπευτήριο Αθηνών», Oncology Medical Lead MSD
Διαμαντόπουλος Νικόλαος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Χημειοθεραπευτικό Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Δουκάκη Κλεάνθη	Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Εμμανουηλίδης Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης, Πρώην Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου UCLA
Ζαΐρη Ελένη	MD, BSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη
Ζάννος Γεώργιος	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Tafinlar® + Mekinist® (dabrafenib) (trametinib)



 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12^ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:

Κτήριο Regus,
Βασιλέως Ηρακλείου 53 & Καρόλου Ντηλ
54623 Θεσσαλονίκη,
Τηλ: +30 2310 424049

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

*Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε τις Π.Χ.Π., που διατίθεται **ΕΔΩ***

1. TAFINLAR®, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Αύγουστος 2021.

2. MEKINIST®, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Αύγουστος 2021.

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Ζησιμόπουλος Αθανάσιος	Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θράκης
Ζλατίντση Σουλτάνα	Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
Ζυγογιάννη Άννα	Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αρεταίειο»
Κακλαμάνης Λουκάς	MD, D.Phil, Διευθυντής Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο
Κακολύρης Στυλιανός	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Δ.Π.Θ., Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
Καλογερίδη Μαρία - Αγγελική	MD, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Καλυκάκη Αντωνία	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΠΑΓΝΗ
Καποδίστριας Νικόλαος	PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών
Καραδαγλής Πασχάλης	Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Α' Χημειοθεραπευτικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Καραμητρούσης Ευάγγελος	MD, PhD, MSc, BSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
Καραμούζης Μιχαήλ	Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α
Καρανικιώτης Χαρίσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης
Καρδαμάκης Δημήτριος	Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής-Ογκολογίας, Διευθυντής, Μονάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας και Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
Κατσώχη Δέσποινα	Ακτινοθεραπεύτρια - Ογκολόγος, Δ.Θ.Κ.Α «Υγεία», Διδάκτωρ Πανεπιστημίου RWTH Aachen Γερμανίας, Πρόεδρος Εταιρείας ΑΚΟΣ Καρκίνος Θεραπεία Σώματος & Ψυχής
Κάχρης Στέφανος	MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πα.Γ.Ν. Ηρακλείου
Κοντοβίνης Λουκάς	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Ομάδα, Oncomedicare
Κοραντζής Ιπποκράτης	Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
Κορόβηλα Αλεξάνδρα	Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπεύτρια Ογκολογίας
Κούβαρης Ιωάννης	Ομότιμος Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Κουκάκη Τριανταφυλλιά	Παθολόγος Ογκολόγος, Επικουρικός Ιατρός Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
Κουκουράκης Μιχαήλ	Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Κουλουζιάς Βασίλειος	Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα Ακτινοθεραπείας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Κωτσάκης Αθανάσιος	Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

στη θεραπευτική επιλογή ασθενών
με HR+/HER2- mBC¹

✓ Κλινική Αποτελεσματικότητα¹⁻⁴

✓ Δεδομένα Κλινικής Πρακτικής⁵⁻⁷

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

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

✓ Ένας συνιστώμενος έλεγχος παρακολούθησης*¹

✓ Μία κάψουλα, μία φορά τη μέρα¹

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

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης

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

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

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

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

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

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

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

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

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

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

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Λαζαρίδης Γεώργιος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

Λάλλα Ευθαλία

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Λέββα Σοφία

MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκη

Λιακούλη Ζωή

Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Π.Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»

Λιόντος Μιχαήλ

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Λόγα Κωνσταντίνα

Παθολόγος-Ογκολόγος, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

Λυραράκη Ευφροσύνη

Επιμελήτρια Α' Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου Κρήτης

Μακατσώρης Θωμάς

Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών

Μακραντωνάκης

Ειδικός Παθολόγος Ογκολόγος

Ανδρέας - Ευάγγελος

Μακραντωνάκης Πάρις

MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης

Μαραγκούλη Ελένη

Παθολόγος-Ογκολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων

Ματθαίος Δημήτριος

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος Μονάδας Χημειοθεραπείας - Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Ρόδου

Μαυρουδής Δημήτριος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μέμτσα Πηνελόπη

MSc, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Μούντζιος Ιωάννης

MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Δ' Ογκολογικής Κλινικής και Μονάδας Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center

Μπαλκουρανίδου Ιωάννα

MSc, PhD, Μεταδιδακτορική Συνεργάτης Κλινικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Μπερούκας Ερνέστος

Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Ακτινοθεραπευτικό Ογκολογικό Τμήμα, Metropolitan Hospital

Μπιζιώτα Ειρήνη

MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Μπόνιου Κωνσταντίνα

Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Μπουκοβίνας Ιωάννης

MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης

Μπούτης Αναστάσιος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Ντουφεξής Δημήτριος

Παθολόγος Ογκολόγος, Ογκολογικό τμήμα Mediterranean Hospital of Cyprus

Ξενίδης Νικόλαος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Ογκολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Οικονομόπουλος Γεώργιος

Παθολόγος - Ογκολόγος, MSc, Επιμελητής, Β' Ογκολογική Κλινική, Θεραπευτήριο «Metropolitan»

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

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

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερίκ/βαλοσαμόχορτο (St. John's Wort). **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Προπριεμηνινοπυραϊκές γυναικείες. Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προπριεμηνινοπυραϊκές γυναικείες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωθηθεκτικότητα ή η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με χορήγηση αγωνιστή LH/HR, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του palbociclib με τη φουλβεστράντη σε προπριεμηνινοπυραϊκές γυναικείες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LH/HR. **Κρίσιμη σπλάνγχνη νόσος.** Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλάνγχνη νόσο. **Διαταραχές:** Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδεροπενία Βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). **Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα.** Μπορεί να παρουσιαστεί βαριά μορφή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται. Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριά μορφή ILD ή πνευμονίτιδα. **Λοιμώξεις.** Καθώς το IBRANCE έχει μολεκοταστατικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς για Λοιμώξεις. Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιουδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επιδείνωση πυρετού. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Νεφρική δυσλειτουργία.** Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. **Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα ή επαγωγείς του CYP3A4.** Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήσεως θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξάνεται (μετά από 3 – 5 ημεριόδους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η συγχωρήση επαγωγών του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο palbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του palbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 **Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους.** Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE. **Λακτόζη.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νάτριο». **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, αυξημένη σπαστική αμνοτρανοσφοράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμνοτρανοσφοράση της αλανίνης (ALT). Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Παράκατω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαίοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με palbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επίβρασης (OS) ήταν 14,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100). **Προτιμώμενος όρος* (PT)** Πολύ συχνές: Λοιμώξεις¹, ουδεροπενία², λευκοπενία², αναιμία², θρομβοπενία², μειωμένη όρεξη, στοματίτιδα², ναυτία, διάρροια, έμετος, εξάνθημα², αλωπεκία, ηροδερμία, κόπωση, εξασθένιση, πυρετός, ALT αυξημένη, AST αυξημένη. **Συχνές:** Εμπύρετη ουδεροπενία, δυσανεξία, οραση θάμνη, δακρύρροια αυξημένη, ηροφθαλμία, επίσπαση, ILD/πνευμονίτιδα³. **Όχι συχνές:** Δερματικές ερυθματώδεις λύκος. **ALT=** αμνοτρανοσφοράση της αλανίνης, **AST=** σπαστική αμνοτρανοσφοράση, **ILD=** διάμεση πνευμονοπάθεια, **N/H=** αριθμός ασθενών. **N/A=** δεν εφαρμόζεται. **Ανεπιθύμητη αντίδραση** στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.** ¹ Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις». ² Η ουδεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδεροπενία, Αριθμός ουδεροφίλων μειωμένος. ³ Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. ⁴ Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος. ⁵ Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος. ⁶ Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλιτίδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσονοδία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα. ⁷ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλοδερμικές εξανθήματα, Κνημώδεις εξανθήματα, Ερυθματώδεις εξανθήματα, Βλατιδώδεις εξανθήματα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοειδούς με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δερμάτος. ⁸ Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Υποπομηνίου Ερωτημάτων MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια). Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαίοποιημένων μελετών (N = 872).

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

WBC μειωμένα 97,4 41,8 1,0 26,2 0,2 0,2 Ουδεροφίλα μειωμένα 95,6 57,5 11,7 17,0 0,9 0,6 Αναίμια 80,1 5,6 Δ/λ 42,1 2,3 Δ/λ Αιμοπετάλια μειωμένα 65,2 1,8 0,5 13,2 0,2 0,0 AST αυξημένη 55,5 3,9 0,0 43,3 2,1 0,0 ALT αυξημένη 46,1 2,5 0,0 33,2 0,4 0,0 WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=σπαστική αμνοτρανοσφοράση, ALT=αμνοτρανοσφοράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/λ=δεν ισχύει. Σημείωση: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE. * λετροζόλη ή φουλβεστράντη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνολικά, ουδεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδεροπενίας Βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη. Εμπύρετη ουδεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **ΕΛΛΑΔΑ:** 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: <http://www.moh.gov.cy/phs>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο. **ΤΟΠΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Α. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ: +30 210 6785800. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, Κτήριο Στεφανίδη, 2^{ος} Όροφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 817690. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/116/1147/001, 003, 005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/02/21. **75 MG BT X 21 CAPS, 100 MG BT X 21 CAPS, 125 MG BT X 21 CAPS, ΔΙΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ - ΕΛΛΑΔΑ:** Α.Τ.: 2.818,72 €, Ν.Τ.: 2.332,58 €, **ΔΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ - ΚΥΠΡΟΣ:** Α.Τ.: 2.764,36 €. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΤΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟ.

• Οργάνωση:
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• Σε συνεργασία:
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Παζαϊτου Καλλιόπη

MD, PhD, Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας-
Ενδοκρινικής Ογκολογίας, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο, Θεσσαλονίκη

Πανόπουλος Χρήστος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική»
Αθηνών

Παπαδάκη Αλεξάνδρα

Παθολόγος-Ογκολόγος, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Παπαδημητρίου Χρήστος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνος Ογκολογικής
Μονάδας, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»

Παπαδοπούλου Ειρήνη

Μοριακός Βιολόγος

Παπαζήσης Κωνσταντίνος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Euromedica» Γενική
Κλινική Θεσσαλονίκη

Παπακάτσια Σοφία

Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

Πεπώνη Ευαγγελία

Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Περδικούρη

Ελένη - Ισιδώρα

MD, MSc, PhD Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμ.Β', ΓΝ Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

Πισσάκας Γεώργιος

Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής
Τμήματος Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Πολυχρονίδου Γενοβέφα

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Θ. «Παπανικολάου»

Ρηγάκος Γεώργιος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Γ' Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής,
Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία

Ρίζος Γεώργιος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Ογκολογικής Κλινικής 424 ΓΣΝΕ

Ρωμανίδου Ουρανία

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Γιαννιτσών

Σαριδάκη Ζένη

MD PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Πρόεδρος ΕΟΠΕ, Διευθύντρια - Α'
Ογκολογική Κλινική Metropolitan Hospital, Αθήνα, Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ογκολογικού Τμήματος «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» / Κλινική «Ασκληπιείον
Κρήτης», Ηράκλειο Κρήτης

Σουγκλάκος Ιωάννης

Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας,
Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τιμοθεάδου Ελένη

Αν. Καθηγήτρια, Διευθύντρια, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ.
«Παπαγεωργίου»

Τόλια Μαρία

Αν. Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τοπαλίδου Μαρία

Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου»

Τσιρώνης Γεώργιος

MD, MSc Παθολόγος-Ογκολόγος, Consultant, Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας
Κύπρου

Τσουκαλάς Νικόλαος

MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Αναπλ.
Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης
Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα

Φιλιππάτος Κωνσταντίνος

Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Πανεπιστημιακής Κλινικής
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Υπερβαίνοντας τον Φόβο του Τρυπήματος



PELGRAZ ACC 02, 12/2021

W
M **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 S, Vishal V, Gorniewska-Matracka J. Poster Board 071: Can Fear Of Injection Be Managed By Autoinjectors? In: *International Survey With Healthcare Professionals About Neutropenic Patients*. European Journal Of Oncology Pharmacy, October 2018; Vol.1, Issue 35: p41-45.

• **Οργάνωση:**
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• **Σε συνεργασία:**
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Φρίγκας Κωνσταντίνος

Ειδικός Ακτινολόγος - Εξειδικευόμενος Επεμβατικής Ακτινολογίας, Τμήμα Διαγνωστικής και Επεμβατικής Ακτινολογίας Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Δ.Π.Θ. Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Φωταρέλλη Αγγελική

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Χαμαλίδου Ελένη Παναγιώτα

Χαντζάρα Ευαγγελία

Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Χαραλαμπίδου Μάρθα

MD, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Προϊσταμένη Διευθύντρια, Κλινική και Εργαστήριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Χρηστίδης Χρήστος

Χειρουργός Θώρακος

Ψιάνου Κωνσταντία

Ειδικευόμενη Παθολογίας-Ογκολογίας, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

Ψυρρή Αμάντα

Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Pelgraz 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο εγχυτήρα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ**

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες				Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
	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)	
Νεφλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ¹ Οξεία μυελογενής λευχαιμία ¹		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική ανάμια με κρίση ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπλίνος ²		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαι- σθησίας, Αναφυλαξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος		
Διαταραχές του νευρικού συστή- ματος	Κεφαλαλγία ¹				
Αγγειακές διατα- ραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ¹	Αορτίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσθωρακίου			Σύνδρομο αναπνευ- στικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) ² , Πνευμονικές ανεπιθύμη- τες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές δηθήσεις και πνευμονι- κη ίνωση) Αιμόπτυση	Πνευμονική αιμοραγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία ¹				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλι- κη δερματίτιση) ^{1,2} , Δερματική αγγειίτις ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens- Johnson	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όστικος πόνος,	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλ- γία, μυοσκελετικός πόνος, αυχεναλγία)			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειροματонеφρίτιδα 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 αυτοοξογόνασης και της αλκαλικής φωσφατάσης ¹ Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ¹		

2) Αυτή η ανευθιμότητα ενεργεί προδοριστικά από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προδοριστικής από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν πεπιλαριστό σε ενήια τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές.

να αυξήσει και κεραλάτα. Οι συχνές αυξήσεις της φωνοαναφοράς της αλάνης (ALT) ή της απαιτητικής φωνοαναπόκρισης (AST) σε δοκιμασίες πρακτικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κτηροατομική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις αυτές ήταν παρόμοιες και επεσώσαντες στις αρχικές τιμές. Αυξημένος κίνδυνος ΜΚΑ/ΜΛΑ έπειτα από θεραπεία με το Pegfilgrastim με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί συχνά περπατήματα θρομβωτικών. Περισσότερα συνδυαστικά διαστήματα κρίσιμων έχουν αναφερθεί μετά την έναρξη του φαρμάκου με την χρήση G-CSF. Τα περιστασιακά αυτά έχουν γίνει συμβατά σε ασθενείς με προχωρημένη καταστάση νοσήσεως. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να μην είναι κατάλληλοι για τέτοιου είδους μελέτες.

(βλ. παράγραφο 6.2) **Διαδικασία διακοπής:** Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη· έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό χημειοστασιών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (92%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικας. Η πιο συχνά ανεπιθύμητη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται ήταν σκόπιος πόνος (βλ. παράγραφους 5.1 και 5.2). **Ανταγόρα πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναστολή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άμεσας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφελούς-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υιοενόησης περιβαλλοντικά να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογέων 24Α, GR-15562 Λαύριο, Αθήνα Γρα, +30 21 32040380/337, fax: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Η ΚΑΤΟΧΩΣ ΤΗΣ ΑΞΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥ:** Accord Healthcare S.L.U., World Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Estel, 08039 Hospitalet del Llobregat, Β. ΣΠΑΝΙΑ (+34) 91 181 313 002, info@accordpharma.com, **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ:** **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΙΤΡΙΜΕΝΟΥ:** **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΔΕΛΤΑ:** **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ:** **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΙΤΡΙΜΕΝΟΥ:** 15 Ιουλίου 2021 Λειτουργικές πληροφορίες για να τρέφον φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.ema.europa.eu>). **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ, Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ/Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΥΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΗΣΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ.**

Ελλάδα		
Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
6MG/0,6ML (10MG/ML)	1 προγεμισμένος εγχυτήρας + 1 τολύπι με ονόπνευμα	375,37€

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

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

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

• **Οργάνωση:**
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• **Σε συνεργασία:**
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

// ΧΟΡΗΓΟΙ

AMGEN
Oncology

ariti[®]
Στήλα στον άνθρωπο

 **astellas**

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Bristol Myers Squibb**

 **DEMO ABEE**
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ


FARAN

 **GENE**
analysis

 **GENESIS**
pharma

 **GILEAD**
Oncology

 **gsk**

 **innovis**
Future health today

janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson


LEO

 **Lilly**
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

MERCK

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**
Oncology


Pierre Fabre
FARMAKA S.A.

 **Roche**

SANDOZ A Novartis
Division

sanofi

 **SERVIER**

teva

 **WinMedica**
Serving Health for Life

IF SHE
RESPONDS
TO CHEMOTHERAPY

YOU
RESPOND
WITH ZEJULA¹

ZEJULA IS NOW
APPROVED
IN FIRST-LINE
MAINTENANCE¹

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



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

ZEJULA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.¹

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

ZEJULA (niraparib) 100 mg hard capsules Safety Information

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία εμπεριέχεται στις επόμενες σελίδες.

Α.Τ. 4.934,26 €.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Η ένταξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο εταιρειών GSK.

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Όμιλου GSK.

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

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



Α. Κηφισίας 266, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ. 2106882100



// ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Οργάνωση

Εταιρεία Ιατροβιολογικής Έρευνας του Καρκίνου

Σε Συνεργασία

- Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα
- Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Ημερομηνία διεξαγωγής

17-19 Μαρτίου 2022

Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

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



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



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



Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 22 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Παραλαβή Πιστοποιητικού

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο μετά το πέρας των εργασιών του Συνεδρίου σε όσους συνέδρους παρακολούθησαν το 60% των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CMECPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στο σύστημα καταμέτρησης στην πλατφόρμα Livemed. Το συγκεκριμένο πεδίο θα είναι ενεργό έως και 6 μήνες από τη λήξη της εκδήλωσης. Πιστοποιητικό δε μπορεί να δοθεί για την on-demand παρακολούθηση.



Οι συμμετέχοντες μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα Livemed μέσω του πεδίου **Πιστοποιητικό**, πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο που βρίσκεται στην εικονική **Γραμματεία Συνεδρίου** και το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη της εκδήλωσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Zejula 100 mg σκληρά καψάκια

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Zejula ενδείκνυται: • για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτοναίου, που παρουσιάζουν αντανόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. • για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτοναίου, που παρουσιάζουν αντανόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία με Zejula πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Δοσολογία: Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνου των ωοθηκών: Η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 77 kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 150.000/μL, η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Θεραπεία συντήρησης για υποτροπιάζοντα καρκίνου των ωοθηκών: Η δόση είναι τρία σκληρά καψάκια των 100 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα με συνολική ημερήσια δόση 300 mg. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η χορήγηση πριν από την κατάκλιση είναι μία πιθανή μέθοδος διαχείρισης της ναυτίας. Συνιστάται όπως η θεραπεία συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέληξης της νόσου ή τοξικότητας. Παράλειψη της δόσης: Δεν παραλείφει μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν την επόμενη δόση την κανονική προγραμματισμένη ώρα. Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στους Πίνακες 1, 2 και 3. Γενικά, συνιστάται όπως εν πρώτοις διακοπείται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να αναρρώσει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχιστεί στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας στη χαμηλότερη δόση. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματιστεί η χορήγηση του Zejula. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματιστεί η χορήγηση του Zejula.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες		
Αρχικό επίπεδο δόσης	200 mg	300 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	100 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg)
Δεύτερη μείωση της δόσης	Διακοπή φαρμακευτικής αγωγής.	100 mg/ημέρα* (ένα καψάκιο των 100 mg)

*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 100 mg/ημέρα, το Zejula θα πρέπει να διακόπτεται.

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Μη αιματολογικές CTCAE* ≥ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία.	Πρώτη εκδήλωση: • Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Δεύτερη εκδήλωση: • Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
CTCAE ≥ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

*CTCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.	
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάνγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα	• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 10.000/μL, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάνγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάνγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/μL	Πρώτη εκδήλωση: • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο ≥ 100.000/μL. • Επανεναρξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση. • Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι < 75.000/μL, οπότεδήποτε, επανεναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/μL	Δεύτερη εκδήλωση: • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο ≥ 100.000/μL. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως
Ουδετερόφιλα < 1.000/μL ή Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL	• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει στο ≥ 1.500/μL ή της αιμοσφαιρίνης στο ≥ 9 g/dL. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)	• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.

Θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντα καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος: Περίπου 25 % των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25 % των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΦ Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78 %) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53 %). Μόνο 13 % των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξετάζεται δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg. Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένες ασθενείς (≥ 65 ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας. Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4: Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4. Παθολογικός πρήξιμο: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίτης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασούνται ή να θρυμματίζονται. Το Zejula μπορεί να λαμβάνεται είτε με τροφή είτε χωρίς. 4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Οθλασμός (βλ. παράγραφο 4.6). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλό οστικό σκελετικό βάρος ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται εξετάσεις πλήρους αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά

• **Οργάνωση:**
Εταιρεία Ιατροβιολογικής
Έρευνας του Καρκίνου

• **Σε συνεργασία:**
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



WEB EVENT

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Σύγχρονα Θέματα ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

17 - 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022



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

Γραμματεία:



Events & Travel Solutions

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

Ελ. Βενιζέλου 154, 171 22 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.

για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις οποίες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριά μορφή εμμένουσα αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτοπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματιστεί. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτύξει ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαινόνταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλατίνης και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλώντες ζημία στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. **Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης:** Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρταση υπέρταση θα πρέπει να ελεγχτεί επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως με τον πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28-ημέρου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματιστεί στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιατρικής σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. **Σύνδρομο Οπισθίας Αναστροφής Εγκεφαλοπάθειας (PRES):** Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπισθίας Αναστροφής Εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιώδης τώρωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεντρωμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφαλεία της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγούμενες εμφανίσεις PRES δεν είναι γνωστή. **Κύηση/αντιούληξη:** Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. **Λακτάζη:** Τα σκληρά κακάδια Zejula περιέχουν μονοδριτική λακτάζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάφησης στη γαλακτολίτι, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **Ταξινόμηση (E 102):** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρταρώδη (E 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Άλληλες δραστικές και άλλες φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:** Ο συνδυασμός νιραπαρίτης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιραπαρίτη σε συνδυασμό με κυταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίτη:** Η νιραπαρίτη ως υπόσπασμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Η νιραπαρίτη είναι υπόσπασμα των καρβοξυλεστέρας (CE) και των UDP-γλυκουροσυλτρανσφερασών (UGT) *in vivo*. Ο οξείδωτικός μεταβολισμός της νιραπαρίτης είναι ελάχιστος *in vivo*. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. πρακοναδίλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή επάγουν τα ένζυμα CYP (π.χ. ριφαμυκίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοϋλίνη). **Νιραπαρίτη ως υπόσπασμα των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη είναι υπόσπασμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντιστάσης καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο κίνδυνος κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον απίθανος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμιδοαρόνη, δεξαμεθαζόνη) ή την πρωτεΐνη αντιστάσης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. ορμετινίλη, δελτασπορίνη και ετοριβοταπίνη). Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόσπασμα της αντλίας εξάγωσης γαλκίων αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυφαρμακευτική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεύων μεταβολισμός M1 δεν είναι υπόσπασμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόσπασμα του παλλατικού μεταφορέα εζόσιου φαρμάκων και τογόνων των (MATE1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόσπασμα και των δύο. **Νιραπαρίτη ως υπόσπασμα μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόσπασμα του πολυπεπτιδίου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ή μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. γεμφοσιρόλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. ντολυτεγκράβινη). **Νιραπαρίτη ως υπόσπασμα των μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόσπασμα της μεταφορέα οργανικών ανιόντων 2 (OCT2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 (π.χ. προδεκνική) ή OAT3 (π.χ. προδεκνική, δικλοφρανική), ή OCT2 (π.χ. σιμετιδίνη, κινιδίνη). **Επίδραση της νιραπαρίτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** **Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέες των οποίων ενζύμων CYP μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Ακόμη κι αν και δεν αναμένεται η οποία αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυνητικότητα αναστολής του CYP3A4 σε ενεργό επίπεδο δεν έχει ελεγχθεί σε σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της νιραπαρίτης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κικλοσπορίνη, τακρόλιμους, αλφενταλίνη, εραγομίνη, τιμοζόλη, κουετιπίνη και αλοπρανόλη). **Αναστολή των UDP-γλυκουροσυλτρανσφερασών (UGTs):** Η νιραπαρίτη δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισομερών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μΜ *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίτη είναι ελάχιστη. **Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι επαγωγείς του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίτη επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροπιριδόλη). **Αναστολή των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC₅₀ = 161 μΜ και 5,8 μΜ, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορών εκροής, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με υποσπασμα της BCRP (ρινοτεκάνη, ροσοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, απορβατατίνη και μεθετρεξάτη). Η νιραπαρίτη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC₅₀ 0,18 μΜ και ≤ 0,14 μΜ, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετιζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποσπασμα αυτών των μεταφορών (π.χ. μετορφίνη). Ο κύριος πρωτεύων μεταβολισμός M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. **Αναστολή μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέες του πολυπεπτιδίου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC₅₀ = 34,4 μΜ. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετορφίνη. **Αναστολή μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ότε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μόνον έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula. **Κύηση:** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγικής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργιών θανατηφόρων για το έμβryo, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιότητα:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιότητα. Σε επίλυση και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. **4.8 Αντεντιβητικές ενέργειες:** **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι αντεντιβητικές ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε ≥ 10 % των 851 ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία, αϋνία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξάρθρωση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδεροφίλων, βήχας, αρθραλγία, σπυραλίδα, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξέψεις. Οι πιο συχνές σοβαρές αντεντιβητικές ενέργειες > 1 % (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία. **Κατάλογος αντεντιβητικών ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι παρακάτω αντεντιβητικές ενέργειες έχουν προσδιορισθεί με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εκδήλωσης των αντεντιβητικών ενεργειών προσδιορίστηκαν ως εξής: πολύ συχνές ≥ 1/10, συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι αντεντιβητικές ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

Πίνακας 4: Αντεντιβητικές αντιδράσεις στο φάρμακο που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σταθερή αρχική δόση Zejula 300 mg/ημέρα (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών PRIMA και NOVA)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές: Λοίμωξη του ουροποιητικού. Συχνές: Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές: Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδεροπενία, λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυταροπενία, εμμύρπη ουδεροπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδεροπενία. Συχνές: Λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυταροπενία, εμμύρπη ουδεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Υπερπαιαισθησία [†]	Όχι συχνές: Υπερπαιαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης	Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη. Συχνές: Υποκαλιαιμία	Συχνές: Υποκαλιαιμία. Όχι συχνές: Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές: Αϋνία. Συχνές: Άγχος, κατάθλιψη. Όχι συχνές: Συγκυτική κατάσταση	Όχι συχνές: Αϋνία, άγχος, κατάθλιψη, συγκυτική κατάσταση

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

* CTCAE=Συνθήκη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεισιμύτητα Συμβάντα, έκδοση 4.02. ** Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-0V16. † Περιλαμβάνει υπερεισθησία, φαρμακευτική υπερεισθησία, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zεζιλά 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4). Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανέμεσαν τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίτη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με Zεζιλά είχαν τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) ≥ 1.500 κύτταρα/ μL , αιμοπετάλια ≥ 100.000 κύτταρα/ μL και αιμοσφαιρίνη ≥ 9 g/dL (NOVA) ή ≥ 10 g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zεζιλά βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού ≥ 3 η θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. **Θρομβοπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zεζιλά εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60 % των ασθενών που λάμβαναν Zεζιλά εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιουδήποτε Βαθμού και το 34 % των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από $180 \times 10^9/\text{L}$, σημειώθηκε θρομβοπενία οποιουδήποτε Βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76 % και 45 % των ασθενών αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως Βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχα. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή γενικών τροποποιήσεων στη δόσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2 %. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zεζιλά και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση και μετάνοση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13 %) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πετρώσεως και αιματώματος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν πανκυταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $180 \times 10^9/\text{L}$. Περίπου το 76 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zεζιλά εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50 % των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιουδήποτε Βαθμού και 25 % εκδήλωσαν αναιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιουδήποτε Βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zεζιλά. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγίγιστες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών. **Ουδετεροπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zεζιλά εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30 % των ασθενών που λάμβαναν Zεζιλά εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε Βαθμού και 20 % των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αιμοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίτη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2 % των ασθενών. **Υπέρταση:** Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zεζιλά σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιουδήποτε Βαθμού σημειώθηκε σε 19,3 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zεζιλά. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2 % των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε < 1 % των ασθενών. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιουδήποτε πιθανολογούμενου ανεπιθύμητου ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδόσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδόσολογίας με Zεζιλά και δεν έχουν εξεκριθεί τα συμπτώματα υπερδόσολογίας. Σε περίπτωση υπερδόσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογο εκδόχων: Περιεχόμενο καψακίου: Στεαρικό μαγνήσιο. Μονοϋδρικό λακτόζη. Κέλυφος καψακίου: Διοξείδιο του τιτανίου (E 171), Ζελατίνη, Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133), Ερυθροσίνη (E 127), Τάρταρζίνη (E 102), Μελένη εκτύπωσης: Σελάκ (E 904), Προπυλενογλυκόλη (E 1520), Υδροξείδιο του καλίου (E 525), Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), Υδροξείδιο του νατρίου (E 524), Πολβιδόνη (E 1201), Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Adia/PVC/φύλλο αλουμινίου διατρητό blister, μονόδωκο δόσης σε κοιλία των 84 × 1, 56 × 1 και 28 × 1 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/11/17/1235/001, EU/11/17/1235/002, EU/11/17/1235/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 5-3-2021

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

*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: TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: TAGRISSO 40 mg δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικής). TAGRISSO 80 mg δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίνης (ως μεσουλικής). **Εκδόχο με γνωστή δράση:** Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mg νιτρογλυκερίνη 40 mg και 0,6 mg νιτρογλυκερίνη 80 mg. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). TAGRISSO 40 mg δισκία: Μπεζ, 9 mm, κυκλικό, αμφικρότο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά. TAGRISSO 80 mg δισκία: Μπεζ, 7,25 x 14,5 mm, ωοειδές, αμφικρότο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «80» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το TAGRISSO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για: ● την επικουρική θεραπεία μετά την πλήρη εκτομή του όγκου σε ενήλικες ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σταδίου ΙΒ-ΙΙΙΑ, των οποίων οι όγκοι έχουν απολοιφές στο εξώνιο 19 ή μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώνιο 21 (L858R) του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1). ● τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR. ● τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ βεβικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISSO πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO, η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (σε δείγματα όγκου για επικουρική θεραπεία και σε δείγματα κατά τη διάρκεια 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 οσιμερτινίνης άπαξ 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 καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Εάν παραλειφθεί μια δόση του TAGRISSO, η δόση πρέπει να αναπληρώνεται εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Το TAGRISSO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα καθημερινά. **Παραρτήματα της δόσης:** Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της δόσης λόγω και/ή των παρενεργειών 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 TAGRISSO**

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

* Σημειώσεις: Η ένταση των κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων διαβαθμίζεται σύμφωνα με την έκδοση 4.0 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI).

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα. QTc: Διάστημα QT διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό **Ειδικά πληθυσμοί:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης/λόγους σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνική προέλευση και τις συνήθειες 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). Παρομοίως, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης/λόγους σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη ανώτερη φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) >ULN ή ολική χολερυθρίνη >1,0 έως 1,5x ULN και οισιοπάθεια τιμή AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές του ULN και οισιοπάθεια τιμή AST). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Με βάση τις κλινικές μελέτες και την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης/λόγους σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου [κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) κάτω από 15 mL/μίν, 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). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISSO 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 το στόμα. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαίρεται ή να μασιέται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπαρεί σε 50 mL μη ανθρακούχου νερού. Πρέπει να ρίπτεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται ή/ως έτσι να διασπαρεί και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προστίθεται επιπλέον μισό ποτήρι νερό για να διασφαλιστεί ότι δεν παραμένει κάποιο υπολείμμα και στη συνέχεια να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προστίθενται άλλα υγρά. Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω νιτρογλυκερίνης σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως ανωτέρω 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 νιτρογλυκερίνη σωλήνα με επαρκείς εκκλύσεις νερού. Η διασπορά και τα υπολείμματα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το βαλοσάκορτο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (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 TAGRISSO ως επικουρικής θεραπείας μετά την πλήρη εκτομή του όγκου σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό η βεβική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (απολοιφές στο εξώνιο 19 ή μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώνιο 21 L858R (L858R)) να υποδεικνύουν την επιλεξιμότητα της θεραπείας. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης σε κλινικό εργατήριο χρησιμοποιώντας DNA του ιστού του όγκου, που ελήφθη από βιοψία ή χειρουργικό δείγμα. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπείας για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται βεβική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του ιστού (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος. Ο βεβικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR (ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ή μεταλλάξεις T790M μετά την εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με EGFR TKI) χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει καταλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISSO. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιείται μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται η διενέργεια συμπληρωματικής ανάλυσης με δείγμα ιστού όταν είναι εφικτή, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση μεθόδους ανάλυσης με βάση το πλάσμα. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και ευαισθητές μέθοδοι ανάλυσης, με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης αναφορικά με τις μεταλλάξεις του EGFR. **Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD):** Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με τη Διάμεση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενης ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχεζε θεραπείας με στεροειδή, ή οισιοπάθεια ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ενεργή ILD ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 3,7% των 1.479 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO 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 εθνικότητας προέλευσης, 1,6% σε ασθενείς Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,5% σε μη Ασιατικές ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων (δυσπνοία, βήχα, 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 TAGRISSO πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται. Η επαναχορήγηση του TAGRISSO θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. **Σύνδρομο Stevens-Johnson:** Αναφορές περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν σπάνια αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με TAGRISSO. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου Stevens-Johnson. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, το TAGRISSO θα πρέπει άμεσα να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά. **Παράταση του διαστήματος QTc:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISSO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κοιλιακής ταχυαρρυθμίας δίκην ριπιδίου) ή αφιsidίου θανάτου. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες ADAURA, FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρεμίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 msec) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσιμερτινίνης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο 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 γνωστά ότι

παρατίθενται το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προωρισνά 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 οισμερτίνημη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κολιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, πολύμορφη κολιακή ταχυκαρδία, σπασμικό/αυτοματοία σοβαρής αρρυθμίας. **Μεταβολές στην καρδιακή ανατομολογία:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κολίας (LVEF) μειωνόταν περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοσταίως 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 καρδιακά παράγοντες κινδύνου και σε εκείνους με καταστάσεις που μπορούν ν 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 σχετική καρδιακή σπασμικό/αυτοματοία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF. Σε μια δοκιμή επικουρικής 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 μείωσης στο LVEF μεγαλύτερες από ή ίσες με 10 εκατοσταίως 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 σπείρα και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας, όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, θαμνή όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξέρυθρου οφθαλμού 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 μεγαλύτερου. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8). **Ναίτομο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol ναίτομο (23 mg) ανά δισκίο 40 mg ή 80 mg, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο ναίτομο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις: **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οισμερτίνημη. Η οισμερτίνημη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρώματων της πρωτεΐνης αντίστοιχα του καρβίνου του μαστού (BCRP) και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). **Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτίνημη:** *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης Ι της οισμερτίνημη διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγκορήγηση με 200 mg τρακανοζόλης δύο ημερησίως (ισχυρές αναστολές του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οισμερτίνημη (αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C_{max} κατά 20%). Κατά συνέπεια, οι αναστολές του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν την έκθεση της οισμερτίνημη. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα. **Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτίνημη:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οισμερτίνημη στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγκορήγθηκε με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στον 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. Φαινοϋτένη, ριφαμπικίνη και καρβαμαζεπίνη) με το TAGRISSO. Μέτριο βαθμό επαγωγής του CYP3A4 (π.χ. βροσεντάνη, φροβιρέννη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οισμερτίνημη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφεύγονται όταν είναι εφικτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκείμενα να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του βαλομόκορτου αντενδιόχρωμο (βλέπε παράγραφο 4.3). **Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό οξύ στην οισμερτίνημη:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγκορήγησηση ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οισμερτίνημη. Οι παράγοντες που τροποποιούν το γαστρικό pH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το TAGRISSO χωρίς περιορισμούς. **Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να τροποποιηθούν από το TAGRISSO:** Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνημη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορών της BCRP. Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγκορήγηση του TAGRISSO με τη ροσοβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP) αύξησε την AUC και τη C_{max} της ροσοβαστατίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγής με διάθεση εξαρτώμενη από την BCRP και στενό θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονα χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγκορήγηση 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 αλληλεπιδράσεως με τον υποδοχέα X του πρεγνάνιου, η συγκορήγηση του TAGRISSO με φεζοφενανόνη (υπόστρωμα της P-gp) αύξησε την AUC και τη C_{max} της φεζοφενανίνης 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 ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με διάθεση εξαρτώμενη από την P-gp και με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, αλακρινένη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβληθείσας ανοχής, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συγκορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Αντιούλληψη αρρένων και θηλάων στήθους:** Γυναικες 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 οισμερτίνημη 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 οισμερτίνημη 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 οισμερτίνημη. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η οισμερτίνημη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες για την έκκριση της οισμερτίνημης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Ωστόσο, η οισμερτίνημη και οι μεταβολίτες της ανιχνεύθηκαν στα θηλάζοντα κουτάβια και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουταβιών 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 οισμερτίνημη επάδρα στα αρρένα και τα θήλεα 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 ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας:** **Μελέτες σε ασθενείς με ΜΜΚΠ βελικό για μεταλλάξεις του EGFR:** Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζονται την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.479 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα βελικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (ADAURA, επικουρική θεραπεία, FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA3, δεύτερη γραμμή μέρος), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAex 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 φαρμάκου (ADRs) ήταν διάρροια (47%), εξάνθημα (45%), παρονυχία (33%), ηπρεδερμία (32%) και στασιμότητα (24%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και βαθμού 4 στις μελέτες ήταν 10% και 0,1% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg άπαξ ημερησίως, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν σε 3,4% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,8%. Ασθενείς με ιστορικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έχρηζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιοδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνταν μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ημερίας (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 συχνότητας 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 ΜΜΚΠ βελικό για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 και AURA 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ταξινομημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε 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 ^a ADAURA, FLAURA και AURA			
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) ^b	Συχνότητα βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά CTCAE ^c
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνή (19%)	1,1%
	Επίσταξη	Συχνή (5%)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια ^d	Συχνή (3,7%) ^e	1,1%
	Διάρροια	Πολύ συχνή (47%)	1,4%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στασιμότητα ^d	Πολύ συχνή (24%)	0,5%
	Κερατίτιδα ^d	Όχι συχνή (0,7%)	0,1%
Οφθαλμικές διαταραχές	Εξάνθημα ^d	Πολύ συχνή (45%)	0,7%
	Παρονυχία ^d	Πολύ συχνή (33%)	0,4%
	Ηπρεδερμία ^d	Πολύ συχνή (32%)	0,1%
	Κνησμός ^d	Πολύ συχνή (17%)	0,1%
	Αλωπεκία	Συχνή (4,6%)	0
	Κνίδωση	Συχνή (1,9%)	0,1%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματικής ερυθροδυσαιμοσφαισίας	Συχνή (1,7%)	0
	Πολύμορφο ερύθημα ^g	Όχι συχνή (0,3%)	0
	Δερματική αγγειίτιδα ^g	Όχι συχνή (0,3%)	0
	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^g	Επάνια (0,02%)	0
Παρακλινικές εξετάσεις	Παράταση του διαστήματος QTc ^d	Όχι συχνή (0,8%)	1,2%
(Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συνιστούν μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTCAE)	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος ^g	Πολύ συχνή (65%)	6,1%
	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος ^g	Πολύ συχνή (62%)	1,2%
	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος ^g	Πολύ συχνή (53%)	3,2%
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος ^g	Συχνή (9%)	0

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

*Ευνήθη Κρήτρια Ορολογία Ανεπιθύμητων 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: εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα.

*Περιλαμβάνει: έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς, διάβρωση του κερατοειδούς, κερατίτιδα, σκτική κερατίτιδα.

*Περιλαμβάνει: ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, θυλακίτιδα, ψύκταινα, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα θυλακιώδες, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φυκταίνουσες εξάνθημα, κνημοδίες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, διάβρωση δέρματος.

*Περιλαμβάνει: διαταραχή της κοίτης των ονύχων, λοίμωξη της κοίτης ονύχων, φλεγμονή της κοίτης ονύχων, δυσχρωματισμός ονύχων, διαταραχή ονύχων, διαταραχή ονύχων, λοίμωξη των ονύχων, χρίση ονύχων, ρωβδώνος ονύχων, τοξικότητα ονύχων, ονυχολυγία, ρήξη ονύχων, ονυχόλυση, ονυχόμωση, ονυχολομία, παρονύχια.

*Περιλαμβάνει: ξηροδερμία, έκζεμα, ρωγμές δέρματος, ξηρόδερμα, ξήρωση.

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

*Πέντε από τους 1.479 ασθενείς στις μελέτες ADAURA, AURA και FLAURA 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%).

*Αναφέρθηκε 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).

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

*Αναπαριστά 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, 1,6% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,5% σε μη Ασιάτες 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 εξεταζόμενη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράτασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διάστημα QTc στις μελέτες ADAURA, FLAURA ή AURA (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). **Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος:** Στις μελέτες ADAURA, FLAURA και AURA, αναφέρθηκε διάβρωση 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. Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 0,3% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 2%. Τέσσερα συμβάντα (0,3%) οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη ADAURA, FLAURA και AURA 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. **Αιματολογικά συμβάντα:** Έχουν παρατηρηθεί πρώιμες μειώσεις των διάμεσων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίες σταθεροποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια παρέμειναν πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα λευκοπενίας, λεμφοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, τα περισσότερα από τα οποία ήταν 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 ατόμων αυτών και των νεότερων ατόμων. Παρατηρήθηκε ένα σταθερό πρότυπο στα αποτελέσματα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας στην ανάλυση των μελετών AURA Φάσης 2. **Χαμηλό σωματικό βάρος:** Σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) που λαμβάνουν TAGRISSO 80 mg αναφέρθηκαν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥3 (46% έναντι 31%) και παράταση του QTc (12% έναντι 5%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες 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 22680607, Φαξ: + 357 22680869, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδोσολογία:** Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg χωρίς την εμφάνιση τοξικότητας περιοριστικών της δόσης. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ημερήσιες δόσεις TAGRISSO 160 mg και 240 mg εμφάνισαν αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας ενός αριθμού συνήθων ΑΣ επαγόμενων από τον EGFR TKI (επαγόμενη διάβρωση και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η κλινική από ακούσιες υπερδοσολογίες στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μεμονωμένα περιστατικά ασθενών που έλαβαν εσφαλμένα μια επιπλέον ημερήσια δόση TAGRISSO, χωρίς να προκύψουν κλινικά επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του TAGRISSO. Σε περίπτωση εισαχόμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να αρχίσει συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης κωδικός ATC: L01EB04. **Μηχανισμός δράσης:** Η οσιμερτίνη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Αποτελεί μη αναστρέψιμο αναστολέα των Υποδοχέων του Επιδερμικού Αιχμητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης (EGFRm) και TKI-ανθεκτική μετάλλαξη T790M. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οσιμερτίνη έχει υψηλή δραστηριότητα και ανασταλτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σειρών μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (MMKP) που φέρουν ευαισθητοποίησης του EGFR και μεταλλάξεις T790M (φαινόμενες IC₅₀ από 6 nM έως 54 nM έναντι του φαρμακολογικού EGFR). Αυτό επιφέρει αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, ενώ εμφανίζεται σημαντικά μικρότερη δράση έναντι του EGFR σε κυτταρικές σειρές φυσιολικού τύπου (φαινόμενες IC₅₀ από 480 nM έως 1,8 nM έναντι φαρμακολογικού EGFR). Η *in vitro* από τη στομάτος χορήγηση οσιμερτίνης προκάλεσε συρρικνωση του όγκου τόσο σε ξενοσκεύαζα MMKP που φέρουν EGFRm και T790M καθώς και σε διαγονιδιακά μοντέλα όγκου πνεύμονα ποντικών. **Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς:** Το δυναμικό παράτασης του διαστήματος QTc από το TAGRISSO αξιολογήθηκε σε 210 ασθενείς που έλαβαν οσιμερτίνη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οσιμερτίνης στα διαστήματα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προέβλεπε σχετιζόμενη με το φάρμακο παράταση του διαστήματος QTc κατά 14 msec στα 80 mg με άνω όριο 16 msec (90% CI). **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Επικουρική θεραπεία του MMKP Βεταϊκού για EGFR μεταλλάξεις με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία – ADAURA:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για την επικουρική θεραπεία ασθενών με MMKP βεταϊκό σε EGFR μεταλλάξεις (Ex19del ή L858R), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε πλήρη εκτόμηση του όγκου, με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία, καταδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (ADAURA). Οι επιλέξιμοι ασθενείς με εξαιρέσιμους 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 δικαιοσύας προδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε προοπτικά 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 το στόματος δόση 4x ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο (n=343) μετά από ανάρρωση 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 μετάλλαξης του EGFR (Ex19del ή L858R), την εθνικτική προέλευση (Ασιατική ή μη-Ασιατική) και τη σταδιοποίηση με βάση τη διαμετρική διαθεωρακική βιοψία με βελόνα (pTNM) (IB ή II ή IIIA) σύμφωνα με την AJCC 7^η έκδοση. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την υποτροπή της νόσου, μια αντικατά τοξικότητα ή για 3 χρόνια. Το μέτρο κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η επίβλυση 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 επιπρόσθετο μέτρο έκβασης αποτελεσματικότητας. Άλλα επιπρόσθετα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό DFS, η συνολική επίβλυση (OS), το ποσοστό OS και ο χρόνος έως την επίδειξη στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) 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%), θήλεις (70%), Ασιατές (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 μεταλλάξεως του EGFR, το 55% ήταν αποδοχή στο εξώτιο 19 και το 45% ήταν μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξώτιο 21 L858R, 9 ασθενείς (1%) είχαν επίσης ταυτόχρονη *de novo* μετάλλαξη T790M. Η πλειοψηφία (60%) των ασθενών έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία πριν από την τυχαιοποίηση (26% IB, 71% IIΑ, 73% IIΒ, 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 οσιμερτίνης και 33 (10%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ήγχησαν 37 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποτροπή της νόσου υπό το TAGRISSO. Οι πιο συχνά αναφερόμενες θέσεις υποτροπής ήταν: πνεύμονας (19 ασθενείς), λεμφαδένες (10 ασθενείς) και ΚΝΣ (5 ασθενείς). Ήγχησαν 157 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποτροπή της νόσου υπό το εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες θέσεις ήταν: πνεύμονας (61 ασθενείς), λεμφαδένες (48 ασθενείς) και ΚΝΣ (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 IB–IIIA. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό σταδίου IB–IIIA. Τα δεδομένα συνολικής επίβλυσης (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

	Πληθυσμός σταδίου II–IIIA		Πληθυσμός σταδίου IB–IIIA	
Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=233)	Εικονικό φάρμακο (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Εικονικό φάρμακο (N=343)
Επίβλυση ελεύθερη νόσου				
Αριθμός Συμβάντων (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Υποτροπιάζουσα νόσος (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Βάσανα (%)	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 ^a	
Ποσοστό DFS στους 12 μήνες (%) (95% CI)	97 (94, 99)		97 (95, 99)	
Ποσοστό DFS στους 24 μήνες (%) (95% CI)	90 (84, 93)		89 (85, 92)	
Ποσοστό DFS στους 36 μήνες (%) (95% CI) ^a	78 (65, 87)		79 (69, 86)	

HR=Ανάλογια Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Mn Υπολόγιμο

Τα αποτελέσματα 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).

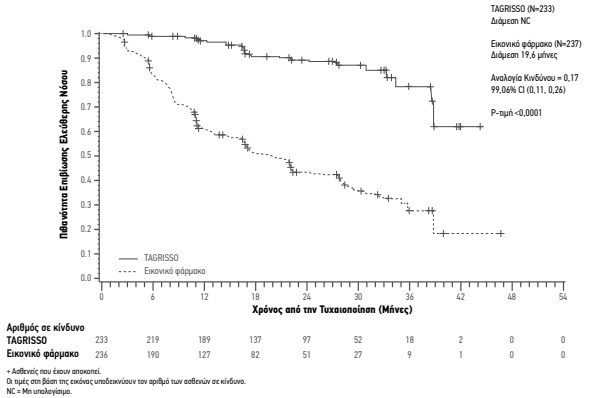
^a Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (33% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή < 0,0094 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

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

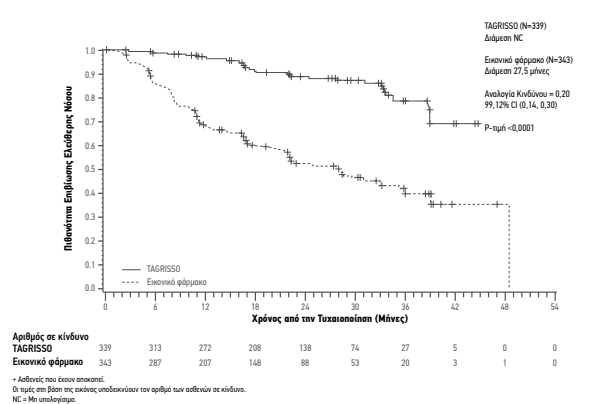
^γ Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο στους 36 μήνες ήταν 18 ασθενείς στο σκέλος της οσιμετρίνιμης και 9 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός σταδίου II-IIIa).

^δ Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο στους 36 μήνες ήταν 27 ασθενείς στο σκέλος της οσιμετρίνιμης 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 εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 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 σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) στη μελέτη ADAURA αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο του Σύντομου Εντύπου (36) Έρευνας για την Υγεία έκδοσ 2 (SF-36v2). Το SF-36v2 δόθηκε στις 12 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες σε σχέση με την ταυτοποίηση μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας ή τη διακοπή της. Συνολικά, η HRQL διατηρήθηκε και στα 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) 2 στην εκτίμηση της ψυχικής υγείας με το SF-36 ή θάνατο (70% έναντι 71% για TAGRISSO έναντι εικονικού φαρμάκου). *Μη προθεραπευόμενες θετικές για μεταλλάξεις του EGFR τοπικά προχωρημένες ή μεταστατικές ΜΜΚΠ – FLAURA:* Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με θετικό για μεταλλάξεις του EGFR, τοπικά προχωρημένο, που δεν επιδέχεται χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε σε μία ταυτοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Τα δείγματα ιστών όγκου ασθενών όφειλαν να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις EGFR που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ευαισθησία στους EGFR TKI (Ex19del ή L858R), όπως προσδιορίζονται από τοπική ή κεντρική εξέταση. Οι ασθενείς ταυτοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως) ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, γεφινιτίνμη 250 mg από στόματος άπαξ ημερησίως ή ερλοτινίνμη 150 mg από στόματος άπαξ ημερησίως). Η ταυτοποίηση στρατωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR (Ex19del ή L858R) και την εθνική προέλευση (Ασιατική ή μη-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 επισημάνσης 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 επιβίωσης (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%), θήλειο (63%), Λευκό (36%), Αιταίες (62%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (64%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), με μεταστατική νόσο των οστών (36%), με εξω-θωρακικές σπληγινικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ (21%, προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μεταστάσεις του ΚΝΣ). Το TAGRISSO κατέδειξε μία κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (διάμεση διάρκεια PFS 18,9 μήνες και 10,2 μήνες, αντίστοιχα, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57, P<0,0001). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 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 μια 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 ταυτοποιήθηκαν 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 γραμμές θεραπείας.

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

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφινιτίνμη ή ερλοτινίνμη) (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 (γεφινιτίνμη ή ερλοτινίνμη) (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 (γεφινιτίνμη ή ερλοτινίνμη) (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=Μν Υπολογισμο

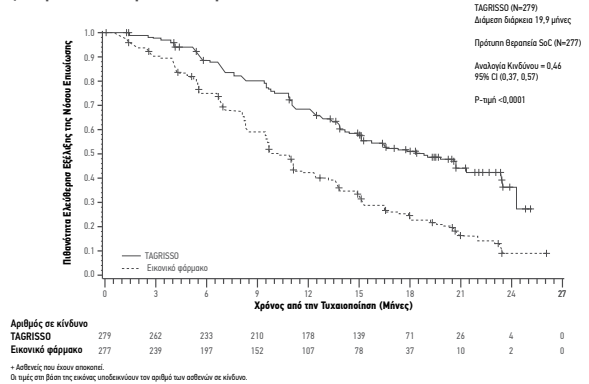
Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Θεραπείας Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή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

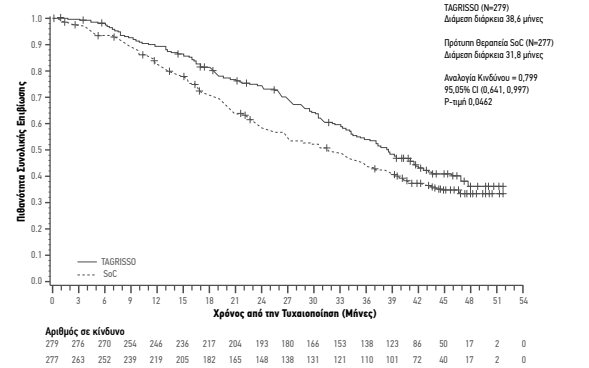
1 Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (25% ωρίμασμα δεδομένων), p-τιμή < 0,0495 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

1 Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνήθεια 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 πριν 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 έγκριζαν στεροειδών και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχοποίηση 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 τυχοποίηση 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 συγκριτικός παράγοντας (γεφτινίμπη ή ερλοτινίμπη) N=67
Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΕ ¹		
Αριθμός των Συμβάντων (%)	18 (30)	30 (45)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)

HR (95% CI), P-τιμή	0,48 (0,26, 0,86), P=0,014	
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)

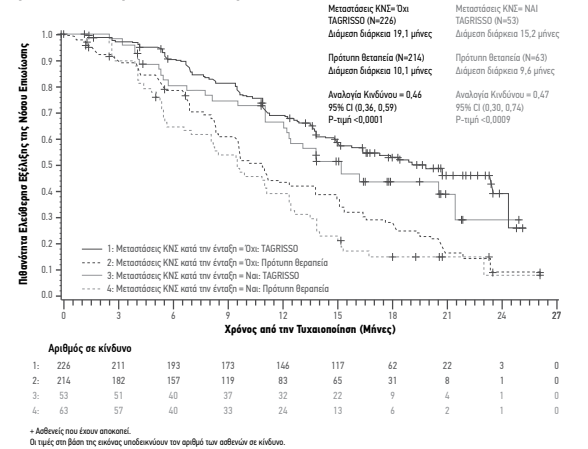
HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσимо

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 επιβίωση, 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 Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή έως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΕ κατά την έναρξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan-Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη FLAURA



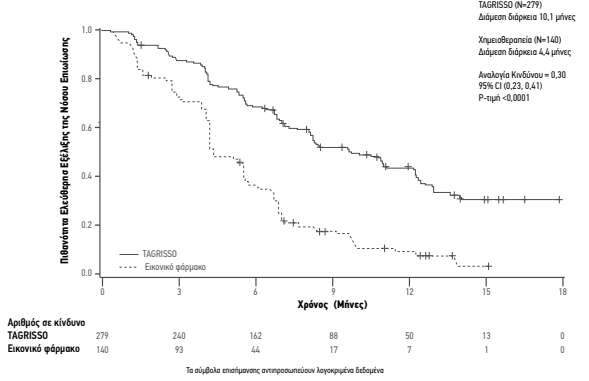
Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς (PRO): Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογεί 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 (γεφτινίμπη ή ερλοτινίμπη). 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 συγκριτικού παράγοντα για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (βήχας δύσπνοια, διακριτικό άλγος, κόπωση και απώλεια όρεξης), με βελτίωση στο βήχα, επιτυγχάνοντας την καθιερωμένη κλινικά σχετική αποκοπή. Έως τον μήνα 9 δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικού παράγοντα (όπως αξιολογήθηκαν από μία διαφορά ≥10 βαθμών). Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής και ανάλυση βελτίωσης της συμπτωτικής λειτουργίας: Και οι δύο ομάδες ανέφεραν παρόμοιες βελτιώσεις 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 στη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Προβλεπόμενοι ασθενείς με MMKL Θετικό στη μετάλλαξη T790M-AURA3: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατικό MMKL με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί ή μετά από θεραπεία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχοποιημένη, ανοικτής επισημότητας, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKL θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία τυποποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξελιχθεί από δείγμα πλάσματος Αφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιπρόσθετα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επιβίωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή. Οι ασθενείς τυχοποιήθηκαν σε ανάλυση 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 τυχοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εθνικτική προέλευση (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TAGRISSO 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι δύνασενζα στη θεραπεία ή διαπίστωσαν του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από πεμετρεξίδιο 500 mg/m² με καρβονατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο (πεμετρεξίδιο 500 mg/m² την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών). Τα άτομα στο σκέλος χημειοθεραπείας που είχαν αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη (από τον ερευνητή και επιβεβαιωμένη από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση απεικόνισης) 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%), Ασιατές (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 σπληγκνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιστορικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 23% με πιατικές μεταστάσεις. Σαράντα 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 συνολικής επιβίωσης (OS). **Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδιο/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδιο/Καρβονατίνη) (N=140)
Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση		
Αριθμός των Συμβάντων (%) ολοκλήρωση)	140 (50)	110 (79)
Διάμεση, Μίνες (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, Μίνες (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 ανταπόκρισης ²		
Αριθμός των ανταποκρίσεων, Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,4 (3,5, 8,5), P<0,001	
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) ³		
Διάμεση, Μίνες (95% CI)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

HR= Αναλογία κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NC=μην υπολογισμό, OS=Συνολική Επιβίωση Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε ομιαγενείς όγκους (RECIST). ¹ Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) διενεργήθηκε κατά το 67% της ωρίμανσης. Το διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία κινδύνου προσαρμόστηκε για προηγούμενη ενδιάμεση ανάλυση. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυνητικά ασυγκρίτες επιδράσεις της διασταύρωσης (99 [71%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με οσμπερτίνιμ). ² 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 Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την οσμπερτίνιμ και 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] για τη χημειοθεραπεία, η DoR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 11,2 μίνες (95% CI: 8,3, NC) για την οσμπερτίνιμ και 3,1 μίνες (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

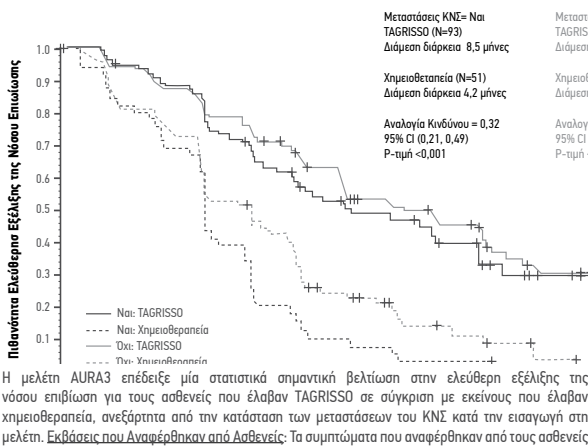


Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) και κατέδειξε μία διάμεση PFS 11,0 μηνών με TAGRISSO σε σύγκριση με 4,2 μίνες με χημειοθεραπεία. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε μία σταθερή επίδραση της θεραπείας (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 εντόπιων, ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος και μετάλλαξης του EGFR (απαλοιφή στο εξώνιο 19 και L858R). **Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη AURA3:** Οι ασθενείς με συμπτωματικές, σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις, που δεν χρήζουν στεροειδών για τολυάσιον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, ήταν επιλέξιμοι για τυχοποίηση 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 (Πεμετρεξίδιο/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδιο/Καρβονατίνη)
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 (% ολοκλήρωσης)	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 αξιολογούμενο για ανταπόκριση πληθυσμό (μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=30 για το TAGRISSO και n=16 για τη Χημειοθεραπεία
- ² Μόνο με βάση ασθενείς με ανταπόκριση •η διάρκεια της ανταπόκρισης καθορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης καταγεγραμμένης ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) μέχρι εξέλιξης ή συμβάντος θανάτου • το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) καθορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) ή σταθερή νόσος ≥6 εβδομάδες
- ³ Η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης ΚΝΣ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στην πλήρη ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=75 για τη TAGRISSO και n=41 για τη Χημειοθεραπεία. Η Αναλογία Κινδύνου <1 εννοεί 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



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

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)	Χημιο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημιο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημιο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημιο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημιο-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 ασθενείς, θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την έναρξη και αλληλεπίδραση βαθμολογίας συμπτωμάτων κατά την έναρξη ανά επίσκεψη και χρησιμοποιεί ως ένα μη δομημένο πίνακα συνδιακυμάνσεων. *Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα 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) παγκόσμια κατάσταση 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, ανοικτής επισημότητας, η AURAex (Όσον 2 κοορτής Επέκτασης (n=2011)) και η AURA2 (n=210) διεξήχθησαν σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR καρκίνου των πνευμόνων 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 ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού 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 εξοδηχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση 80 mg άπαξ ημερησίως. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας από τότε αυτές δοκιμές ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 όπως εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR). Τα δεύτερα/τρίτα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν 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, θήλες (68%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (60%). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Τρίτα ένα τοις εκατό (31%) (N=129) είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας (θεραπεία με EGFR-TKI μόνον), 69% (N=282) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές. Επιδιόρθωση δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν ποτέ καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πεννία ενέντα τοις εκατό (55%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές σπληνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη βίση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιατρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 29% με παπιακές μεταστάσεις. Σαράντα επί τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόση των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 12,6 μήνες. Στους 411 προβλεπόμενους ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω τυφλοποιημένης 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 επιβίωση (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. Στον αξιολογισμό για ανταπόκριση πληθυσμό, 85% (223/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της πρώτης τομογραφίας (6 εβδομάδες): 94% (247/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της δεύτερης τομογραφίας (12 εβδομάδες). *Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Όσων 2 (AURAex και AURA2):* Διενεργήθηκαν μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECISTv 1.1 στην υποομάδα των 50 (από τους 411) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μετρήσιμες μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκε 54% ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του ΚΝΣ (27/50 ασθενείς, 95% CI: 39,3, 68,2) με 12% αυτών των ανταποκρισών να είναι πλήρεις ανταποκρισεις. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MMKP θετικό σε de novo μετάλλαξη T790M του EGFR. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει όμως απαλλάξει για την υποκρέωση 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 οισμερτίνης έχουν προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με MMKP. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φανόμενη καθόραση πλάσματος της οισμερτίνης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος αραίος κατανομής 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσεως ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οισμερτίνης άπαξ ημερησίως επιφέρει κατά προσέγγιση 3ηλδσια

σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή από την έναρξη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη συνολική χρονική περίοδο από την τυκασιποίηση 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.

συσσώρευση ενώ οι εκθέσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται τυπικά εντός εύρους 1,6 φορές από τη μεσοδιάστημα της 24ωρης χορήγησης. ~~Απορρόφηση:~~ Μετά την από του στόματος χορήγηση του TAGRISSO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτίνης 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 επηρέαζε τη βιοδιαθεσιμότητα της οισμερτίνης 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 ομεπραζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οισμερτίνης (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 πλυνθυσμιακή εκτίμηση του μέσου όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}/F) για την οισμερτίνη είναι 918 L, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η *in-vitro* πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οισμερτίνης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οισμερτίνη συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος αρσούριου και ανθρώνιου, την ανθρωπίνη πρωτεΐνη του ορού και τα πατακυτταρικά αρσούρια και ανθρώνιου. *Βιομεταβολισμός:* *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η οισμερτίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Ωστόσο με τα σημερινά δεδομένα στοιχεία, εναλλακτικές μεταβολικές οδοί δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως. Με βάση *in vitro* μελέτες, έχουν ανιχνευτεί 2 φαρμακολογικά δραστικά μεταβολίτες (AZ7550 και AZ5104) στο πλάσμα προκλινικών ειδών και ανθρώνιου μετά από χορήγηση από του στόματος με οισμερτίνη: ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστηριότητα τόσο σε μεταλλαγμένο όσο και σε φυσικού τύπου EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφανίστηκαν βροδεδώς στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο) t_{max} 24 (4-72) και 24 (6-72) ωρών, αντίστοιχα. Στο ανθρώπινο πλάσμα, η μητρική οισμερτίνη αντιστοιχούσε 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 ομοιοπολική συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η γεωμετρική μέση έκθεση των AZ5104 και AZ7550, με βάση την AUC, ήταν κατά προσέγγιση 10% έκαστη της έκθεσης της οισμερτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η κύρια μεταβολική οδός της οισμερτίνης ήταν η οξείδωση και η απαλκύλωση. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 στατιστικά στα ενοπονημένα δείγματα ούρων και κοπράνων ανθρώνιου, όπου 5 συστατικά αντιστοιχούσαν σε >1% της δόσης από την οποία η αμετάβλητη οισμερτίνη, ο AZ5104 και ο AZ7550, αντιστοιχούσαν σε κατά προσέγγιση 1,9, 6,6 και 2,7% της δόσης ενώ με κυστεινιλική ένωση προδρόσης (M21) και ένας άγνωστος μεταβολίτης (M25) αντιστοιχούσαν σε 1,5% και 1,9% της δόσης, αντίστοιχα. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη αποτελεί ανταγωνιστικό αναστολέα των CYP3A4/5 αλλά όχι των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 2E1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη δεν είναι αναστολέας των UGT1A1 και UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε επίπεδο ήπατος. Η εντερική αναστολή του UGT1A1 είναι πιθανή αλλά η κλινική της επίδραση δεν είναι γνωστή. *Αποβολή:* Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg, το 67,8% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (1,2% ως μητρική ένωση) ενώ 14,2% της χορηγούμενης δόσης (0,8% ως μητρική ένωση) ανευρέθη στα ούρα μέσω συλλογής δειγμάτων ούρων για έως 84 ημέρες. Η αμετάβλητη οισμερτίνη αντιστοιχούσε σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα. *Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες:* *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η οισμερτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, η οισμερτίνη δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 και MATE2K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η οισμερτίνη είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp (βλέπε παράγραφο 4.5). *Ειδικόι πληθυσμοί:* Σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (n=1.367), δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικά συσχετισμοί μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC_{ss}) και της ηλικίας του ασθενούς (εύρος 25 έως 91 ετών), του φύλου (65% θήλες), της εθνικής προέλευσης (περιλαμβανομένων Λευκών, Ασιατών, Ιαπωνών, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών), γραμμής θεραπείας και των συννηθένων καπνισμάτων (n=34 νυν καπνιστές, n=419 πρώην καπνιστές). Η πλυνθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντική συμμεταβλήτη με μικρότερη από 20% μεταβολή της AUC_{ss} της οισμερτίνης αναμενόμενη σε εύρος σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστμόρμια), 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, το ποσοστό του μεταβολισμού AZ5104 κυμάνθηκαν από 11,8% έως 9,6% ενώ για τον AZ7550 κυμάνθηκαν από 12,8% έως 8,1%, αντίστοιχα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η λευκαμιατίνη ορού ταυτοποιήθηκε ως σημαντική συμμεταβλήτη με μεταβολή <30% στην AUC_{ss} της οισμερτίνης αναμενόμενη σε εύρος λευκαμιατίνης από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (95% έως 5%

ποσοστία) όταν συγκρίθηκε με την AUCs για τη διάμεση λευκωματίνη κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξαιτίας διαφοράς του σωματικού βάρους ή της λευκωματίνης κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η οσμειρτινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικούς τύπους προχωρημένων συμπαγών 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 οσμειρτινίμης 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 n C_{max} ήταν 66,5% (43,4, 101,9) και 66,3% (45,3, 96,9) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 50,9% (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, χαλερυθρίνη) και της έκθεσης της οσμειρτινίμης. Ο δείκτης της ηπατικής λειτουργίας, λευκωματίνη ορόυ, έδειξε επίδραση στη QK της οσμειρτινίμης. 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 χαλερυθρίνη >1,5x ULN. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση 134 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1.216 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις της οσμειρτινίμης 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 εκθέσεις της οσμειρτινίμης ήταν παρόμοιες. Ασθενείς με CLcr μικρότερη από ή ίση με 10 mL/min δεν συμπεριλήφθησαν στις κλινικές δοκιμές. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους οι σκύλους συνίσταντο σε ατροφικές, φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επήρσαν στο επιθήλιο του κερατοειδούς χιτώνα (συνδεόμενες από ημιασφάγια και θολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους κατά την οφθαλμολογική εξέταση), τον γαστρεντερικό σωλήνα (περιλαμβανομένης της γλώσσας), το δέρμα και τα αναπαραγωγικά συστήματα του άρρενος και του θήλεος 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 εξαιρέση της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του κερατοειδούς. Η οσμειρτινίμη διαπερνά τον αθίκτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πιάθκου cynomolgus (ενδοφλέβια χορήγηση), του αρουραίου και του ποντικού (από του στόματος χορήγηση). Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οσμειρτινίμη και οι μεταβολίτες της (AZ5104) αναστέλλουν τον δίαυλο που κωδικοποιείται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παραγωγή του διαστήματος QTc. Η οσμειρτινίμη δεν προκάλεσε γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμές. Η οσμειρτινίμη 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 οσμειρτινίμη επί ≥1 μήνα και υπήρξε μείωση της αρσενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οσμειρτινίμη 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 αρουραίους² 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 οσμειρτινίμη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνοιστρου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στη ωοθήκη και λείψαντος του επιθήλιου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οσμειρτινίμη 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 οσμειρτινίμης 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 οσμειρτινίμη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούστες αρουραίες πριν από την εμβρυϊκή εμφύτευση. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ανεκτή από τη μητέρα δόση 20 mg/kg όπου η έκθεση ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 80 mg ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC). Έκθεση σε δόσεις 20 mg/kg και άνω κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσαν μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οσμειρτινίμη χορηγήθηκε σε κυοφορούστες θήλειες αρουραίες κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οσμειρτινίμη και τους μεταβολίτες της στα θηλάζοντα νεογνά και επιπλέον μείωση της επιβίωσης των νεογνών και ελλιπής ανάπτυξη (σε δόσεις 20 mg/kg και άνω).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: **Πυρήνας διακίου:** Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυταρίνη, Υδροξυπροπυλοκυταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, Στεατυλοφυμαρικό νάτριο. **Επικάλυψη διακίου:** Πολυβινυλαικόλη, Διοξείδιο τιτανίου (E 171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, Τάλκης, Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172), Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172), Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E 172). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτιά των 30 x 1 δισκίων (3 κυψελών). Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτιά των 28 x 1 δισκίων (4 κυψελών). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο 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 δισκία, EU/1/16/1086/002 80 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, EU/1/16/1086/003 40 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, EU/1/16/1086/004 80 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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	ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ	ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ
TAGRISSO F.C. TAB 40MG/TAB 30 - δισκία σε διάρτηρες κυψέλες - alu/lu	5059,21	5626,89	6083,8
TAGRISSO F.C. TAB 80MG/TAB 30 - δισκία 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**»



© 2022 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS