

# 6η ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ

## ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

Νοτιοδυτικής Ελλάδας για τον καρκίνο

# Ιχνηλατώντας ανεξερεύνητα νερά



Θα  
χορηγηθούν  
**18 ΜΟΡΙΑ**  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ  
(CME – CPD)

# 2-4

Σεπτεμβρίου

2021 Παλαιό Πτωχοκομείο Πάτρας

**ΟΡΓΑΝΩΣΗ:**

Ογκολογική Μονάδα Γ.Ν. Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»



Ελληνικό Κολλέγιο Μαστολογίας

**ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ**

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

**GK** CONFERENCE MANAGEMENT  
PR & COMMUNICATION

T: +30 210 6897552-3

F: +30 210 6897555

M: +30 6932342933

S: www.gk.gr

**ΕΟΠΕ**

**ΟΝΕ**



## Οργανωτική Επιτροπή

### Πρόεδροι

Μπαρμπούνης Β.  
Χριστοπούλου Α.

### Μέλη

Αβραμοπούλου Χ.	Καρατζάς Ν.
Αναστοπούλου Γ.	Καρβελάς Φ.
Αργυρίου Α.	Κολλιάς Π.
Αρούκατος Π.	Κούκιος Κ.
Αρσένου Ε.	Λουκοπούλου Π.
Ασημακοπούλου Β.	Μαργαρίτης Β.
Δημητροπούλου Δ.	Νάκας Δ.
Δήμου Θ.	Σουγλέρη Μ.
Εφραιμίδης Γ.	Στέλλας Λ.
Ζάχαρης Γ.	Ταραμπίκου Ι.
Ζήκος Π.	Τσώνη Ε.
	Φούκα Π.

## Επιστημονική Επιτροπή

### Πρόεδρος

Χριστοπούλου Α.

### Μέλη

Γαλάνη Ε.	Μπουκοβίνας Ι.
Γεωργούλιας Β.	Μπούτης Α.
Ζήρας Ν.	Νικολαΐδη Μ.
Ζώρας Ο.	Νικολάου Μ.
Καλόφωνος Χ.	Παπαδημητρίου Χ.
Καρδαμάκης Δ.	Σαλούστρος Ε.
Κοσμίδης Π.	Σαριδάκη Ζώρα Ζ.
Κωλέτσης Ε.	Σπηλιώτης Ι.
Κωτσάκης Α.	Τσουκαλάς Ν.
Λιάτσικος Ε.	Φούντζηλας Γ.
Λινάρδου Ε.	Χατζηνικολάου Ν.
Λυγερού Ζ.	Ψυρρή Α.
Μακατσώρης Θ.	
Μαρούλης Ι.	

Αγαπητοί φίλοι και συνάδελφοι,

Λαμβάνοντας υπόψη τις δύσκολες συνθήκες που έχουν διαμορφωθεί από την πανδημία COVID -19, μένουμε πιστοί στο επιστημονικό ραντεβού μας με την ελπίδα πως θα ανοίξουμε νέους δρόμους επικοινωνίας και ανταλλαγής απόψεων.

**Η 6η Μετεκπαιδευτική Συνάντηση για τον Καρκίνο Νοτιοδυτικής Ελλάδας**, θα πραγματοποιηθεί στις 2 – 4 Σεπτεμβρίου 2021 στο Παλαιό Πτωχοκομείο Πάτρας από την Ογκολογική Μονάδα του Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ» και το Ελληνικό Κολλέγιο Μαστολογίας. Θα υπάρχει η δυνατότητα φυσικής παρουσίας καθώς και διαδικτυακής σύνδεσης. Θα κάνουμε ότι είναι δυνατόν ώστε η ποιότητα και η δυνατότητα της επικοινωνίας μας να μην επηρεαστεί και να απολαύσουμε όλοι τόσο από κοντά όσο και διαδικτυακά ένα δυνατό επιστημονικά τριήμερο.

Οι συνεχείς εξελίξεις στην ογκολογία, με την αλματώδη πρόοδο σε καινοτόμες θεραπείες, τα νέα φάρμακα, την ταυτοποίηση σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων που οδηγούν στην εξατομικευμένη θεραπεία, καθώς και οι σημαντικές εξελίξεις στην τεχνολογία σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο, συνθέτουν τη θεματολογία της επιστημονικής συνάντησης μαζί με διεπιστημονικές διαδραστικές συνεδρίες που στόχο έχουν να φέρουν κοντά όλες τις ειδικότητες που ασχολούνται με τον ογκολογικό ασθενή.

Στρογγυλά τραπέζια ειδικών όλων των ειδικοτήτων, νοσηλευτών, νέων ογκολόγων, θα πραγματοποιούν τα νεότερα δεδομένα της κλινικής έρευνας και των εφαρμογών της στην κλινική πράξη.

Με στόχο τη διατήρηση του υψηλού επιπέδου τόσο στη θεματολογία όσο και στη συμμετοχή καταξιωμένων συναδέλφων από την Ελλάδα και το εξωτερικό, σας προσκαλούμε να συμμετέχετε και να συμβάλλετε ουσιαστικά στην επιτυχία αυτής της συνάντησης!

Με εκτίμηση,

Οι Πρόεδροι

**Χριστοπούλου Αθηνά**

Διευθύντρια Παθολογικής Ογκολογίας,  
Υπ/νη Ογκολογικής Μονάδας  
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»,  
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών  
Τ.Δ.Σ. ΕΟΠΕ

**Μπαρμπούνης Βασίλειος**

Παθολόγος–Ογκολόγος,  
Διευθυντής, Γ' Ογκολογική Κλινική,  
«METROPOLITAN HOSPITAL»



# ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΕΜΠΤΗ 2 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ

15:00 – 15:30 **Εγγραφές**

15:30 – 16:00 **ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Πρόληψη της θρόμβωσης στον ογκολογικό ασθενή**  
Προεδρείο: Β. Μιχαλάκη,  
Δ. Δημητροπούλου  
Εισηγήτρια: Α. Χριστοπούλου  
Σχολιασμός: Γ. Αναστοπούλου

16:00 – 16:30 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**ΜΜΚΠ: Ο ρόλος της χημειοθεραπείας την εποχή της ανοσοθεραπείας**  
Προεδρείο: Ε. Ρες  
Εισηγητής: Δ. Ζιώγας  
**Sponsored by **

16:30 – 17:00 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Νέα θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος**  
Προεδρείο: Σ. Γασσάς, Γ. Ζάχαρης  
Εισηγήτρια: Π. Οικονομοπούλου  
**Sponsored by **

17:00 – 17:30 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Νεφροκυτταρικός καρκίνος: Ποια επιλογή για ποιους ασθενείς;**  
Προεδρείο: Β. Βόσσος, Β. Σφίγγας  
Εισηγητής: Ν. Αλεβιζόπουλος  
**Sponsored by **

17:30 – 18:00 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Κριτήρια θεραπευτικών επιλογών για την 1η και 2η γραμμή θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου νεφρού**  
Προεδρείο: Σ. Περουκίδης,  
Κ. Μποτσόλης  
Εισηγήτρια: Ε. Μοιρογιώργου  
**Sponsored by **

18:00 – 18:30 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση του BRAFmt μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου υπό το φως των νέων εξελίξεων**  
Προεδρείο: Σ. Ξυνόγαλος,  
Φ. Καρβελάς  
Εισηγήτρια: Ζ. Σαριδάκη  
**Sponsored By **  
Pierre Fabre  
FARMACA S.A.

**18:30 – 19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
Η ανεκπλήρωτη ανάγκη για  
στοχευμένη θεραπεία στους ασθενείς  
με KRAS G12C μετάλλαξη στο ΜΜΚΠ

Προεδρείο: Θ. Δήμου

Εισηγητής: Ε. Σαρρής

Sponsored By 

**19:00 – 19:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
Ο διπλός ανοσοαποκλεισμός στην  
1η γραμμή του μη μικροκυτταρικού  
καρκίνου πνεύμονα

Προεδρείο: Γ. Λαμπροδήμου,  
Γ. Παπαξοϊνης


Εισηγητής: Γ. Λαϊνάκης

Sponsored by  Bristol Myers Squibb™

**19:30 – 20:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
ΜΜΚΠ: Στοχεύοντας την ALK  
αναδιάταξη με TKIs

Προεδρείο: Β. Μπαρμπούνης,  
Κ. Καρκούλιας

Εισηγητής: Γ. Οικονομόπουλος

Sponsored by 

**20:00 – 20:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
Ολική επιβίωση στον HR+/  
HER2- προχωρημένο καρκίνο  
του μαστού: Ερμηνεύοντας τα  
κλινικά δεδομένα

Προεδρείο: Χ. Χριστοδούλου,  
Σ. Μπάκα

Εισηγητής: Γ. Κεαίσης

Sponsored by  NOVARTIS

**20:30 – 21:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
CDK4/6 inhibitors + ET:  
Συγκριτικά δεδομένα κλινικής  
πρακτικής στην 1η γραμμή του  
HR+/HER2- mBC

Προεδρείο: Ε. Γάλανη,  
Α. Αποστολοπούλου

Εισηγήτρια: Α. Νικολαΐδη

Sponsored by 

## ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 3 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ

**09:00 – 09:30 ΔΙΑΛΕΞΗ:**  
**Νέες δράσεις του τομέα  
νοσηλευτικής ογκολογίας του  
ΕΣΝΕ**  
Προεδρείο: Ε. Κυρίτση,  
Αικ. Ασλανίδη  
Εισηγητής: Δ. Παπαγεωργίου

**09:30 – 11:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**  
**Η νοσηλευτική ογκολογία  
στην εποχή της πανδημίας  
COVID – 19**  
Προεδρείο: Μ. Σουγλέρη,  
Α. Καμπίτση, Γ. Παπαναγοπούλου

**Η σημασία της ενημέρωσης  
εκπαίδευσης των ασθενών  
και των φροντιστών**  
Εισηγήτρια: Ι. Βελισσάρη

**Αλλαγές στην καθημερινή  
φροντίδα των ασθενών**  
Εισηγήτρια: Ε. Τσάτση

**Συστάσεις για την οργάνωση  
και τη λειτουργία των  
ογκολογικών τμημάτων**  
Εισηγήτρια: Α. Ψυχογιού

**Επαγγελματική εξουθένωση των  
νοσηλευτών ογκολογίας**  
Εισηγήτρια: Ι. Χατζή

**Ανακουφιστική φροντίδα  
ογκολογικών ασθενών στην  
Ελλάδα**  
Εισηγήτρια: Ε. Πατηράκη  
Σχολιασμός: Μ. Φραγκούλη,  
Ι. Ταρμπίκου, Γ. Αργυρόπουλος

**11:00 – 12:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ Ο.Ν.Ε.Ο.:**  
**Κακοήθειες σε εφήβους και σε  
νεαρούς ενήλικες**  
Προεδρείο: Σ. Δεμίρη, Μ. Λύκκα,  
Α. Κυριαζόγλου

**Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες  
θεραπείας όγκων σε εφήβους  
και νεαρούς ενήλικες**  
Εισηγητής: Ε. Ποιμενίδης

**Germ cell tumors**  
Εισηγήτρια: Μ. Αναστασίου

**Καρκίνος μαστού**  
Εισηγήτρια: Σ. Λέββα

Σχολιασμός: Ει. Περδικούρη

**12:00 – 12:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

12:30 – 14:00 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**

**Τι μας διδάσκει η μοριακή βιολογία;**

Προεδρείο: Ζ. Λυγερού,  
Ε. Σαλούστρος

**Big Data: Από το εργαστήριο στη μετάφραση και την εφαρμογή στην κλινική πράξη**  
Εισηγήτρια: Π. Αποστόλου

**Πλατφόρμα NGS στην καθημερινή κλινική πρακτική: Αξιολόγηση των απαντήσεων**  
Εισηγητής: Γ. Νασσιούλας

**Η κλινική χρησιμότητα της υγρής βιοψίας στον προχωρημένο καρκίνο**  
Εισηγήτρια: Ε. Λιανίδου

**Εφαρμογές της βιοπληροφορικής με κλινική χρησιμότητα στον καρκίνο**  
Εισηγήτρια: Δ. Καλφακάκου  
Σχολιασμός: Γ. Καλλέργη

14:00 – 15:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

15:00 – 16:00 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**

**Η συμβολή της παθολογικής ανατομικής στην ογκολογία**

Προεδρείο: Ε. Κουρέα,  
Α. Μπατιστάτου, Φ. Ζαγουρή

**Έλεγχος του βιοδείκτη PDL-1 στους συμπαγείς όγκους**  
Εισηγήτρια: Β. Τζελέπη

**Εισαγωγή της ψηφιακής παθολογικής ανατομικής**  
Εισηγητής: Σ. Λάκης

**Μοριακή διαγνωστική για τον παθολογοανατόμο. Νέες προκλήσεις**  
Εισηγήτρια: Α. Σαέττα  
Σχολιασμός: Σ. Αμπτουλάχ

16:00 – 17:30 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**

**Ο ρόλος της απεικόνισης στην ογκολογία: Νέες προκλήσεις**  
Προεδρείο: Γ. Άρσος, Μ. Τόλια,  
Σ. Κοσμίδη

**Radiomics στην ογκολογία**  
Εισηγητής: Χ. Χριστόπουλος

**PET – CT στην ογκολογία**  
Εισηγητής: Ν. Παπαθανασίου

**177Lu PSMA-617: Νέα ελπίδα στους ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτη**

Εισηγήτρια: Ε. Μαυριοπούλου

Σχολιασμός: Ν. Κεντεποζίδης,  
Α. Χονδρομάρας

**Νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες στην HER2 θετική νόσο του πρώιμου και προχωρημένου καρκίνου μαστού**

Εισηγήτρια:

Σ. Καραγεωργοπούλου

Σχολιασμός: Γ. Κουμάκης,  
Ι. Χαβελές

**17:30 – 17:45 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

**17:45 – 19:15 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**

**Καρκίνος μαστού**

Προεδρείο: Γ. Φούντζηλας,  
Α. Κούτρας

**Νέες προκλήσεις στη συμπληρωματική θεραπεία προεμνηνοεπαισιακών γυναικών με luminal όγκους**

Εισηγητής: Δ. Τρυφωνόπουλος

**Η θέση των PARP αναστολέων στον πρώιμο και προχωρημένο καρκίνο μαστού**

Εισηγήτρια: Σ. Σταματοπούλου

**Πώς διαγράφεται το παρόν και το μέλλον στον πρώιμο και προχωρημένο τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού**

Εισηγήτρια: Μ. Θεοχάρη

**19:15 – 19:30 ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ – ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ**

**19:30 – 19:45 Εξελίξεις στην έρευνα στην Ελλάδα**

Προεδρείο: Γ. Φούντζηλας,  
Α. Χριστοπούλου

Εισηγητής: Π. Κοσμίδης

**19:45 – 21:00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Μαθαίνοντας από την πανδημία χτίζουμε το μέλλον**

Συντονιστές: Π. Κοσμίδης,  
Μ. Παπαπαναγιώτου

Συμμετέχοντες:

Εκπρόσωπος Πολιτικής Ηγεσίας

Ο. Ζώρας

Χ. Γώγος

Ζ. Σαριδάκη

Κ. Σουλιώτης

Ν. Χατζηνικολάου

Α. Χριστοπούλου

## ΣΑΒΒΑΤΟ 4 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ

09:00 – 10:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

### Καρκίνος πνεύμονα

Προεδρείο: Β. Γεωργούλιας,  
Ε. Λινάρδου, Ε. Σαμαντάς

### Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών σε χειρουργήσιμο και τοπικά προχωρημένο NSCLC

Εισηγητής: Ι. Μούντζιος

### Στόχευση μεταλλάξεων αντίστασης σε EGFR mutated όγκους. Μία νέα υπόσχεση στη θετική έκβαση των ασθενών μας

Εισηγητής: Α. Γρίβας

### De Novo μεταστατικός ALK+ NSCLC

Εισηγητής: Α. Μπούτης

### SCLC: Γονιδιακό προφίλ των ασθενών και νέες προκλήσεις στην υποτροπή

Εισηγητής: D. Mauri

Σχολιασμός: Η. Αθανασιάδης

10:30 – 12:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

### Γαστρεντερικός καρκίνος

Προεδρείο: Θ. Μακατσώρης,  
Π. Παπακώστας, Γ. Σκρουμπής

### Επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο παχέος εντέρου. Πώς η IDEA αλλάζει την πρακτική μας

Εισηγητής: Ι. Μπουκοβίνας

### Προεγχειρητική θεραπεία στον καρκίνο ορθού. Είμαστε έτοιμοι για αλλαγή του standard of care;

Εισηγητής: Ε. Κοντοπόδης

### Μεταστατικός καρκίνος παχέος εντέρου: Προκλήσεις σε MSI – High, HER 2 θετικούς, B – RAF θετικούς όγκους

Εισηγητής: Π. Παπαναστασόπουλος

### Επικουρική και νεοεπικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο παγκρέατος

Εισηγητής: Μ. Νικολάου

6η ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ

ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

Νοτιοδυτικής Ελλάδας για τον καρκίνο

Ιχνηλατώντας  
ανεξερεύνητα νερά

**Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας  
στον καρκίνο ανώτερου  
πεπτικού**

Εισηγήτρια: Ε. Πεκτασίδη

**Νέοι θεραπευτικοί στόχοι στο  
χολαγγειοκαρκίνωμα. Παρόν και  
μέλλον**

Εισηγητής: Κ. Τσιγαρίδας

Σχολιασμός: Β. Μπαρμπούνης

**12:10 – 12:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

**12:30 – 14:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: Καρκίνος  
ουροποιητικού**

Προεδρείο: Δ. Πεκτασίδης,  
Ε. Φωκαεύς, Ε. Λιάτσικος

**Ο ρόλος της νεφρεκτομής –  
μεταστασεκτομής στον καρκίνο  
του νεφρού**

Εισηγητής: Π. Καλλιδώνης

**Μη μεταστατικός, υψηλού  
κινδύνου, καρκίνος προστάτη**

Εισηγήτρια: Ε. Μαραγκούλη

**Μεταστατικός καρκίνος  
προστάτη. Το ταξίδι του  
ασθενούς**

Εισηγητής: Μ. Λιόντος

**6η** ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ

ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

Νοτιοδυτικής Ελλάδας για τον καρκίνο

**Ιχνηλατώντας  
ανεξερεύνητα νερά**

**Καρκίνος ουροδόχου κύστεως  
Η θέση του ουρολόγου**

Εισηγητής: Σ. Κοντογιάννης

**Η θέση του ακτινοθεραπευτή  
ογκολόγου**

Εισηγήτρια: Μ. Πιπέρη

**Πώς διαμορφώνεται ο  
θεραπευτικός αλγόριθμος  
στον μεταστατικό ουροθηλιακό  
καρκίνο**

Εισηγητής: Χ. Πανόπουλος

Σχολιασμός: Ν. Ανδρουλάκης

**14:10 – 15:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

**15:00 – 16:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ONEO**

Προεδρείο: Σ. Λαμπρόπουλος,  
Σ. Λέββα

**NTRK fusions**

Εισηγήτρια: Α. Καντζούρα

**Antibody drug conjugate**

Εισηγητής: Ν. Σπάθας

**Στόχευση του μονοπατιού  
HER στους συμπαγείς όγκους:  
Κλινικές εφαρμογές**  
Εισηγήτρια: Σ. Παπακάτσια

**16:00 – 17:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:  
Θεραπευτικές προκλήσεις σε  
σπάνιους όγκους**  
Προεδρείο: Ζ. Σαριδάκη,  
Ι. Μπουκοβίνας

**Σαρκώματα**  
Εισηγήτρια: Σ. Κόκκαλη

**NET**  
Εισηγήτρια: Α. Κουμαριανού

**Όγκοι εγκεφάλου**  
Εισηγητής: Γ. Ρηγάκος

**17:00 – 18:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: Καρκίνος  
δέρματος**  
Προεδρείο: Δ. Μπαφαλούκος,  
Ε. Γκόγκα

**Συμπληρωματική θεραπεία στο  
μελάνωμα. Σε ποιους ασθενείς;**  
Εισηγητής: Α. Κορογιάννος

**Διαμόρφωση θεραπευτικού  
αλγόριθμου στο προχωρημένο  
μελάνωμα. Νέες προκλήσεις**  
Εισηγητής: Α. Λασκαράκης

**6η** ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ

ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

Νοτιοδυτικής Ελλάδας για τον καρκίνο

**Ιχνηλατώντας  
ανεξερεύνητα νερά**

**Μη μελανωματικοί όγκοι  
δέρματος**

Εισηγήτρια: Χ. Οικονόμου

Σχολιασμός: Α. Τσίρος,  
Δ. Τσιλιμπότη

**18:00 – 18:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

**18:30 – 19:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:  
Καρκίνος κεφαλής – τραχήλου**  
Προεδρείο: Δ. Καρδαμάκης,  
Β. Σαρρής, Ει. Τσώνη

**Θεραπευτικές εξελίξεις στην  
ακτινοθεραπεία**

Εισηγήτρια: Ι. Νίξον

**Θεραπευτικές εξελίξεις στην  
κλινική ογκολογία**

Εισηγήτρια: Α. Ψυρρή

Σχολιασμός: Ν. Μαστρονικολής



**19:20 – 20:40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:**

**Γυναικολογικός καρκίνος**

Προεδρείο: Χ. Παπαδημητρίου,  
Γ. Αραβαντινός, Δ. Φίλης

**Καρκίνος ωοθηκών στην 1η  
και 2η γραμμή θεραπείας:**

**Διαμόρφωση θεραπευτικού  
αλγορίθμου**

Εισηγήτρια: Φ. Σταυρίδη

**Καρκίνος ενδομήτριου: Υπάρχει  
εξατομίκευση στη θεραπεία;**

Εισηγήτρια: Α. Καλυκάκη

**Η συμβολή της ακτινοθεραπείας  
στον καρκίνο του ενδομήτριου  
και του τραχήλου της μήτρας.**

**Πότε και σε ποιους ασθενείς;**

Εισηγητής: Π. Σκάρλος

**Ο ρόλος του χειρουργού**

Εισηγητής: Ι. Σπηλιώτης

**20:40 Λήξη – Συμπεράσματα**

# ΤΙΤΛΟΙ ΟΜΙΛΗΤΩΝ | ΠΡΟΕΔΡΩΝ

## **Mauri Davide**

Επικ. Καθηγητής Ογκολογίας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Αθανασιάδης Ηλίας**

Ογκολόγος - Παθολόγος, Δ/ντης  
Ογκολογικής Κλινικής «ΜΗΤΕΡΑ»  
Επικ. Καθηγητής Ογκολογίας  
NORTHWESTERN UNIVERSITY, Η.Π.Α.

## **Αλεβιζόπουλος Νεκτάριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

## **Αμπουλάχ Σουσάνα**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος  
Επιμ. Α, Ογκολογικό Τμήμα,  
Π.Γ.Ν Πατρών

## **Αναστασίου Μαρία**

Ειδικ. Παθολογικής Ογκολογίας, Β΄  
Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Ογκολογική Μονάδα, Γ.Π.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## **Αναστοπούλου Γαρυφαλλιά**

Παθολόγος, Επιμ. Β΄,  
Παθολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

## **Ανδρουλάκης Νικόλαος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Συντονιστής Δ/ντής,  
Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν. Ηρακλείου  
«BENIZELEIO-ΠΑΝΑΝΕΙΟ»

## **Αποστολοπούλου Αναστασία**

Χειρουργός Μαστού, Εξειδ/σα στο  
BREAST UNIT OF KING'S  
COLLEGE HOSPITAL GREAT BRITAIN,  
Συεργάτης Κέντρο Μαστού Αθηνών  
«ΠΡΟΛΗΨΙΣ»  
Ιδιοκτήτρια Ιατρείου Μαστού Πατρών

## **Αποστόλου Παρασκευή**

Μοριακή Βιολόγος, PhD  
Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια  
Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής  
ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

## **Αραβαντινός Γεράσιμος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Συντ. Δ/ντής, Β΄ Παθολογική  
Ογκολογική Κλινική,  
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»,  
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

## **Αργυρόπουλος Γεώργιος**

Νοσηλεύτης, Α.Τ.Ε.Ι, Φαρμακείο  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

## **Άρσος Γεώργιος**

Καθ.σ Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ.,  
Δ/ντής, Γ΄ Εργ. Πυρηνικής Ιατρικής  
Ιατρικό Τμήμα Α.Π.Θ.  
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

## **Ασλανίδη Αικατερίνη**

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD@,  
Προϊσταμένη Τμήματος Ελέγχου  
Ποιότητας, Έρευνας και Συνεχιζόμενης  
Εκπαίδευσης,  
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»  
Πρόεδρος Π.Τ. Πελοποννήσου ΣΝΕ

## **Βελισσάρη Ιωάννα**

ΤΕ Νοσηλεύτρια, MPH, Ογκολογική  
Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών  
Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών

## **Βόσσος Βασίλειος**

Χειρουργός Ουρολόγος – Ανδρολόγος,  
Επιμ. Α΄, Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

## **Γαλάνη Ελένη**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Αναπλ. Δ/ντρια,  
Β΄ Ογκολογική Κλινική  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

## **Γεωργούλιας Βασίλειος**

Ομότ. Καθηγητής  
Παθολογίας – Ογκολογίας  
Ιατρικό Τμήμα Παν/μίου Κρήτης

## **Γιασάς Στυλιανός**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντης  
Β΄ Ογκολογική Κλινική, «ΙΑΣΩ»

## **Γκόγκα Έλενα**

Καθηγήτρια  
Παθολογίας – Ογκολογίας ΕΚΠΑ  
Δ/ντρια, Α΄ Παθολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

## **Γρίβας Αναστάσιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄  
Β΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική  
Γ. Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Γώγος Χαράλαμπος**

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος,  
Καθηγητής Παθολογίας,  
Δ/ντής Παθολογικής  
Λοιμωξιολογικής Κλινικής,  
«METROPOLITAN GENERAL»

### **Δεμίρη Σταματίνα**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντρια,  
Β΄ Παθολογικό Τμήμα,  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Δημητροπούλου Δήμητρα**

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος,  
Επιμ. Α΄, Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΝΔΡΕΑΣ»  
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών

### **Δήμου Θεοχάρης**

Πνευμονολόγος, Συντονιστής  
Δ/ντής Πνευμονολογική Κλινική,  
Γ.Ν. Πατρών

### **Ζαγουρή Φλώρα**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Αν. Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α., Θεραπευτική  
Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

### **Ζάχαρης Γεώργιος**

Χειρουργός – Αγγειοχειρουργός,  
Δ/ντής Ε.Σ.Υ, Χειρουργική Κλινική,  
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Ζιώγας Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος, Επιστ. Συνεργάτης  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

### **Ζώρας Οδυσσέας Ιωάννης**

Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας  
Πανεπιστημίου Κρήτης – π. Διευθυντής,  
Πρόεδρος Ελληνικού Ανοικτού  
Πανεπιστημίου  
π. Πρύτανης Πανεπιστημίου Κρήτης

### **Θεοχάρη Μαρία**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄,  
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

### **Καλλέργη Γαλάτεια**

Επίκουρη Καθ. Βιολογίας, Τμήμα  
Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Καλλιδώνης Παναγιώτης**

Επικ. Καθηγητής Ουρολογίας,  
Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Καλυκάκη Αντωνία**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντρια ΕΣΥ, Π.Α.Γ.Ν.Η.

### **Καλφακάκου Δέσποινα**

Βιοπληροφορικός,  
Υποψήφια Διδάκτωρ, Εργαστήριο  
Μοριακής Διαγνωστικής, ΕΚΕΦΕ  
Δημόκριτος

### **Καμπίτση Αντζουλέττα**

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, Προϊσταμένη 1ου  
Νοσηλευτικού – Παθολογικού Τομέα,  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Καντζιούρα Αρετή**

MD, MSc, PhD,  
Ογκολόγος – Παθολόγος  
Β΄ Χημειοθ/κό Ογκολογικό Τμήμα,  
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

### **Καραγεωργοπούλου Σοφία**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντρια, Γ΄ Ογκολογική Κλινική  
«ΙΑΣΩ»

### **Καρβελάς Φώτης**

Δ/ντης Χειρουργικής Κλινικής,  
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Καρδαμάκης Δημήτριος**

Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής  
Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Καρκούλιας Κυριάκος**

Επικ. Καθηγητής Πνευμονολογίας  
Πανεπιστημίου Πατρών

### **Κεντεποζίδης Νικόλαος**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος,  
Δ/ντής Ογκολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Αεροπορίας «251»

### **Κεσίσης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος  
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»  
Θεσσαλονίκη

### **Κόκκαλη Στεφανία**

MD, MSc, Επιμ. Β΄ Παθολογικής Ογκολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών  
Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

### **Κοντογιάννης Σταύρος**

Χειρουργός Ουρολόγος, Επικ. Ιατρός, Ουρολογική Κλινική, Π.Ν. Πατρών

### **Κοντοπόδης Εμμανουήλ**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄, Γ. Ν. Ηρακλείου «ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ»

### **Κορογιάννος Αθανάσιος**

Παθολόγος - Ογκολόγος  
«MEDITERRANEO HOSPITAL»

### **Κοσμίδη Σοφία**

MD, PhD, Av. Δ/ντρια Κέντρου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Κοσμίδης Πάρις**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής, Β΄ Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Κουμάκης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης, Β΄ Παθολογική – Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Κουμαριανού Άννα**

MD, Παθολόγος Ογκολόγος Ph.D στην Ανοσολογία Καρκίνου, Imperial College Ιατρικής Σχολής Λονδίνου, Υπεύθυνη Αιματολογικής Ογκολογικής Μονάδας, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Κουρέα Ελένη**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Κούτρας Άγγελος**

Αναπ. Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Κυριαζόγλου Αναστάσιος**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Κυρίτση Κουκουλάρη Ελένη**

Ομότ. Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

### **Λαιϊνάκης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Α΄ Ογκολογική Κλινική, «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ HOSPITAL CENTER»

### **Λάκης Σωτήρης**

MD, MSc, PhD, Senior Director Molecular and Computational Pathology, ULTIUVUE

### **Λαμπροδήμου Γεωργία**

Ογκολόγος – Παθολόγος, Δ/ντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν. Λάρισας

### **Λαμπρόπουλος Στέφανος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Av. Διευθυντής, Γ΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Λασκαράκης Απόστολος**

MD, MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος Δ/ντής, Ογκολογικό Τμήμα και Κέντρο Κλινικών Μελετών «ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ»

### **Λέββα Κοσμίδου Σοφία**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Συνεργάτης Ιατρός «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ» & «ΒΙΟΚΛΙΝΙΚΗ» Θεσσαλονίκης

### **Λιανίδου Εύη**

PhD, Καθηγήτρια Αναλυτικής Χημείας Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Ε.Κ.Π.Α.

### **Λιάτσικος Ευάγγελος**

Καθηγητής Ουρολογίας, Δ/ντής Ουρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Λινάρδου Ελένη**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Διδάκτωρ «Imperial College London» Δ/ντρια, Δ΄ Ογκολογική Κλινική, «METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Λιόντος Μιχαήλ**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επικ. Ιατρός,  
Ογκολογική Μονάδα Θεραπευτικής  
Κλινικής, Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

### **Λυγερού Ζωή**

Καθηγήτρια Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Πατρών

### **Λύκκα Μαρία**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Αναπλ.  
Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική  
Κλινική – Τμήμα Κλινικών Μελετών  
«ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ HOSPITAL CENTER»

### **Μακατσώρης Θωμάς**

Αναπλ. Καθηγητής  
Παθολογίας Ογκολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών,  
Ογκολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Μαραγκούλη Ελένη**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επισμ. Α,  
Γ.Ν Τρικάλων, Βιολόγος, Α.Π.Θ.

### **Μαστρονικολής Νικόλαος**

Καθηγητής ΩΡΛ, Ιατρική Σχολή  
Παν/μιου Πατρών

### **Μαυριοπούλου Ελένη**

MD, PhD, Ιατρός Πυρηνικής Ιατρικής,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Χαϊδελβέργης, Γερμανία

### **Μιχαλάκη Βασιλική**

Παθολόγος – Ογκολόγος, ΕΔΙΠ,  
Β' Χειρουργική Κλινική,  
Γ.Ν.Α. «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»

### **Μοιρογιώργου Ευαγγελία**

MD, MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Μούντζιος Ιωάννης**

MSc, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος,  
Δ/ντής, Δ' Ογκολογικής Κλινικής και  
Μονάδας Κλινικών Μελετών,  
«ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ HOSPITAL CENTER»

### **Μπάκα Σοφία**

MD, MSc, PhD,  
Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ»  
Θεσσαλονίκη

### **Μπαρμπούνης Βασίλειος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής,  
Γ' Ογκολογική Κλινική,  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Μπατιστάτου Άννα**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας  
Δ/ντρια, Εργαστήριο Παθολογικής  
Ανατομικής,  
Πρόεδρος Τμήματος Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Πρόεδρος Ε.Ε.Π.Α.

### **Μπαφαλούκος Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντής Α' Ογκολογικής Κλινικής,  
«METROPOLITAN HOSPITAL»  
Ομότ. Καθηγητής Παν/μίου Δ. Αττικής

### **Μποτσόλης Κωνσταντίνος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ» Θεσσαλονίκη

### **Μπουκοβίνας Ιωάννης**

MD, PhD, PharmaD,  
Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιστ. Υπεύθυνος Ογκολογικής  
Μονάδας, «ΒΙΟΚΛΙΝΙΚΗ»  
Θεσσαλονίκη

### **Μπούτης Αναστάσιος**

Παθολόγος Ογκολόγος,  
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

### **Νασιούλας Γεώργιος**

PhD, Επιστημονικός Δ/ντής,  
Genekor I.A.E.

### **Νικολαΐδη Αδαμαντία**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Αναπλ. Δ/ντρια,  
Ογκολογική Κλινική «ΜΗΤΕΡΑ»

### **Νικολάου Μιχαήλ**

MD, MSc, PhD,  
Παθολόγος – Ογκολόγος, Επισμ. Α'  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Νίξον Ιωάννα**

PhD, MPH, FFMLM, FRCR, Δ/ντρια  
Ογκολογίας, The Beatson West  
of Scotland Cancer Center  
Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο  
Strathclyde, Πρόεδρος του  
Scottish Sarcoma Network,  
Διδάκτωρ Καποδιστριακού,  
Fellow του Βασιλικού Κολλεγίου  
Ακτινολογίας στη Μ.Βρετανία(RCR)

### **Ξυνόγαλος Σπυρίδων**

Ογκολόγος – Παθολόγος,  
Δ/ντής, Ε.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

### **Οικονομόπουλος Γεώργιος**

MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Β' Ογκολογική Κλινική  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Οικονομοπούλου Παναγιώτα**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ. Β', Ογκολογικό Τμήμα, Β' Π.Π.Κ.,  
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Οικονόμου Χρύσα**

Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος  
Δερματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Πανόπουλος Χρήστος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντής, Ογκολογικό Τμήμα,  
«ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ»  
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Παπαγεωργίου Δημήτριος**

Νοσηλεύτης ΠΕ, MSc, PhD  
Προϊστάμενος Ογκολογικής Κλινικής  
«ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ» Αθηνών,  
Πρόεδρος Τ.Ν.Ο.ΕΣΝΕ

### **Παπαδημητρίου Χρήστος**

Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α.,  
Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδας,  
Γ.Ν.Α. «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»

### **Παπαθανασίου Νικόλαος**

Επικ. Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Πατρών

### **Παπακάτσια Σοφία**

PhD, Ειδικ. Παθολόγος – Ογκολόγος  
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

### **Παπακώστας Παύλος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντής, Β' Ογκολογική Κλινική,  
«METROPOLITAN GENERAL HOSPITAL»

### **Παπαναγοπούλου Γεωργία**

Δ/ντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας,  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Παπαναστασόπουλος Πάνος**

MSc, PgDip (Onc), MRCP, CCT (UK),  
Ογκολόγος, Γ.Ν. Πατρών  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Παπαπαναγιώτου Μπάμπης**

Δημοσιογράφος

### **Παπαξοΐνης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ., Β' Παθολογική Κλινική  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Πατηράκη Ελισάβετ**

Καθηγήτρια, Συστήματα Νοσηλευτικής  
Φροντίδας Ανακουφιστική Φροντίδα  
Ε.Κ.Π.Α.

### **Πεκτασίδη Ειρήνη**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επικ. Καθηγήτρια  
Harvard Medical School

### **Πεκτασίδης Δημήτριος**

Ομότ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών  
Δ/ντής, Γ' Ογκολογική Κλινική,  
«ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ HOSPITAL CENTER»

### **Περδικούρη Ελένη Ισιδώρα**

MD, PhD, MSc,  
Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β'  
Γ.Ν. Βόλου «ΑΧΙΛΛΟΠΟΥΛΕΙΟ»

### **Περουκίδης Σταύρος**

MD, MSc, PhD,  
Ογκολόγος – Παθολόγος,  
Υπ/νος Ογκολογικού Τμήματος,  
Γ.Π.Ν. Τρίπολης

### **Πιπέρη Μαρία**

MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος,  
Αν. Δ/ντρια, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής  
Ογκολογίας, «ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ»  
Cyberknife/Tomotherapy

### **Ποιμενίδης Ευστάθιος**

Ειδικ. Παθολογικής Ογκολογίας  
Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής  
Ογκολογίας Α.Π.Θ.  
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

### **Ρες Ελένη**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ. Α', Γ' Ογκολογική Κλινική,  
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»

### **Ρηγάκος Γεώργιος**

MD, MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος  
Γ' Ογκολογική Κλινική – Πρώτηρη  
Ογκολογική Ομάδα, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Σαέττα Αγγελική**

Βιολόγος, PhD, Αναπλ. Καθηγήτρια,  
Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,  
Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

### **Σαλούστρος Εμμανουήλ**

Επίκ. Καθηγητής Ογκολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Σαμαντάς Επαμεινώνδας**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής,  
Β΄ Ογκολογική Κλινική  
«METROPOLITAN»

### **Σαριδάκη Ζώρα Ζένια**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιστ. Υπεύθυνη Ογκολογικό Τμήμα  
«ΑΣΚΛΗΠΙΟΣ», Ηράκλειο Κρήτης  
Πρόεδρος ΕΟΠΕ

### **Σαρρής Ευάγγελος**

MD, MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ., Δ΄ Ογκολογική Κλινική  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Σαρρής Βασίλειος**

Συντονιστής Δ/ντής, ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν.  
Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Σκάρλος Παντελής**

MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής  
Ογκολόγος, Διδάκτωρ Α.Π.Θ.  
Αν/τής Δ/ντής Κλινικής  
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Σκρουμπής Γεώργιος**

Αναπλ. Καθηγητής Χειρουργικής  
Πανεπιστημίου Πατρών,  
Χειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Σουγλέρη Μαρία**

Δ/ντρια Παθολογικής Ογκολογίας,  
Ογκολογική Μονάδα Π.Γ.Ν.  
Πατρών, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών

### **Σουλιώτης Κυριάκος**

Καθηγητής Πολιτικής Υγείας  
Κοσμητών Σχολής Κοινωνικών και  
Πολιτικών Επιστημών  
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

### **Σπάθας Νικόλαος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ. Δ΄ Ογκολογικής Κλινικής,  
«METROPOLITAN»

### **Σπηλιώτης Ιωάννης**

Δ/ντής Χειρουργικής Ογκολογίας &  
Μονάδας Περιτοναϊκής Κακοήθειας,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ»  
θεσ/κής & «ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΘΗΝΩΝ»,  
Visiting Scientist Washington  
Cancer Institute

### **Σταματοπούλου Σοφία**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Γ.Ν. Μεσσηνίας

### **Σταυρίδη Φλώρα**

MD, MSc, MRCP,  
Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντρια, Δ΄ Ογκολογική Κλινική,  
Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Σφίγγας Βασίλειος**

Ουρολόγος, Επικουρικός Επιμελητής  
Β΄, Ουρολογική Κλινική  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Ταραμπίκου Ιωάννα**

Νοσηλεύτρια Τ.Ε., Προϊσταμένη  
ΜΧΜΘ Γ.Ν. Πατρών  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Τζελέπη Βασιλική**

Επίκ. Καθηγήτρια Παθολογικής  
Ανατομικής, Εργαστήριο  
Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική  
Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών και  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν.οσοκομείο Πατρών

### **Τόλια Μαρία**

Αναπλ. Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας,  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης,  
Δ/ντρια Τμήματος Ακτινοθεραπείας,  
Π.Γ.Ν. Ηρακλείου Κρήτης

### **Τρυφωνόπουλος Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

### **Τσάτη Ελευθερία**

MSc, TE Νοσηλεύτρια,  
HECOG Study Coordinator,  
Επιστ. Συνεργάτης Ογκολογική Μονάδα  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Τσιγαρίδας Κωνσταντίνος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Αναπλ. Δ/ντής, Ε΄ Ογκολογική Κλινική,  
Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

### **Τσιλιμπόπη Δήμητρα**

Δ/ντρια Κλινικής Πλαστικής  
Χειρουργικής Γ.Ν. Πατρών  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»



### **Τσίρος Αριστείδης**

Πλαστικός Χειρουργός, Επιμ. Α'  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Τσώνη Ειρήνη**

Συντονίστρια Δ/ντρια,  
Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Φίλης Δημήτριος**

Χειρουργός

### **Φούντζηλας Γεώργιος**

Ομότιμος Καθηγητής Α.Π.Θ

### **Φραγκούλη Μαρία**

TE, MSc, Νοσηλεύτρια ΜΧΜΘ,  
Γ. Ν. ΠΑΤΡΩΝ «ΑΓ. ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Φωκαεύς Ελευθέριος**

Χειρουργός Ουρολόγος,  
Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Π.Γ.Ν. Πατρών

### **Χαβελές Ιωάννης**

MD, cMS, PhD, Μαστολόγος  
Χειρουργός Μαστού,  
Ιατρείο Φροντίδας Μαστού

### **Χατζή Ιωάννα**

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc,  
Γ.Ν. Ν. Ιωνίας – Πατρίσων  
«ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΕΙΟ»

### **Χατζηνικολάου Νικόλαος**

Head of Pfizer Oncology Greece,  
Cyprus, Malta, Μέλος Δ.Σ.

### **Χονδρομάρας Αθανάσιος**

MSc, PhD, Συντονιστής Δ/ντής Κλινικού  
Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

### **Χριστοδούλου Χρήστος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντής Β΄ Ογκολογικής Κλινικής  
«METROPOLITAN»

### **Χριστόπουλος Χρήστος**

Chef de Service de Radiothérapie  
Oncologique, Chef de Pôle Oncologie -  
Hématologie, Responsable médical du  
Département de Cancérologie, GHI Le  
Raincy-Montfermeil, Président du 3C  
(Comité de Coordination en  
Cancérologie) GHT Grand Paris  
Nord-Est

### **Χριστοπούλου Αθηνά**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντρια  
Παθολογικής Ογκολογίας  
Υπ/νη Ογκολογικής Μονάδας,  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»  
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών  
Τ.Δ.Σ. ΕΟΠΕ

### **Ψυρρή Αμάντα**

Καθηγήτρια Παθολογίας  
Ογκολογίας, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### **Ψυχογιού Αργυρώ**

Νοσηλεύτρια, ΠΕ, MSc, PhD,  
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»



# ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## Χώρος διεξαγωγής συνεδρίου

Παλαιό Πτωχοκομείο (Royal Theater)  
Ακτή Δυμαίων 53, Πάτρα  
Τηλέφωνο: 261 031 0120

## Ημερομηνίες διεξαγωγής συνεδρίου

2 – 4 Σεπτεμβρίου 2021

## Οργάνωση

Ογκολογική Μονάδα Γ.Ν. Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»  
Ελληνικό Κολλέγιο Μαστολογίας

## Υπό την Αιγίδα

Εταιρία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος  
Ομάδα Νέων Ελλήνων Ογκολόγων  
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας Καρκίνου  
Ιατρικός Σύλλογος Πάτρας  
Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδος  
Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας  
Ελληνική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας



ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ  
ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ  
ΕΛΛΑΔΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΟ  
ΚΟΛΛΕΓΙΟ  
ΜΑΣΤΟΛΟΓΙΑΣ



## Επίσημη γλώσσα

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική

## Παρουσιάσεις μέσω Η/Υ

Η αίθουσα διεξαγωγής του forum θα είναι εξοπλισμένη με video projector για παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό θα πρέπει να παραδίδεται μία τουλάχιστον ώρα πριν τη συνεδρίαση στη γραμματεία παραλαβής εργασιών

## Πιστοποίηση

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δίνεται πιστοποιητικό σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των εργασιών του προγράμματος. Βάσει της ισχύουσας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους συμμετέχοντες θα υπολογισθεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.

## Γραμματεία συνεδρίου



CONFERENCE MANAGEMENT  
PR & COMMUNICATION

Κώστα Βάρναλη 12, Χαλάνδρι 152 33

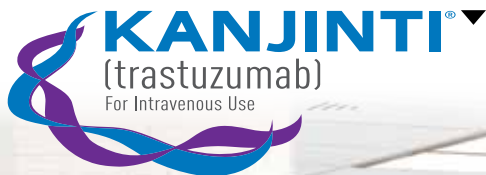
T 210 6897552 - 3

Φ 210 6897555

S [www.gk.gr](http://www.gk.gr) | E [info@gk.gr](mailto:info@gk.gr)

# ΧΟΡΗΓΟΙ:





**KANJINTI**<sup>®</sup>  
(trastuzumab)  
For Intravenous Use



**MVASI**<sup>®</sup>  
(bevacizumab)



**KANJINTI**<sup>®</sup>

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

**Λιστική τιμή:** KANJINTI<sup>®</sup> PD.C.SO.IN 150MG/VIAL BT x 1 VIAL: 466,45€  
KANJINTI<sup>®</sup> PD.C.SO.IN 420MG/VIAL BT x 1 VIAL: 1.284,07€

**MVASI**<sup>®</sup>

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

**Λιστική τιμή:** MVASI<sup>®</sup> C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 VIAL x 16ML: 946,44€  
MVASI<sup>®</sup> C/S.SOL.IN 25MG/ML 1 VIAL x 4ML: 273,32€

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

Αναφέρετε κάθε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς στα Τμήμα Ανατιθέμενων Ενέργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ: 2122040380, Fax 2106545900, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας Διάθεσης και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: [www.eof.gr](http://www.eof.gr) για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή επικοινωνήστε στην AMGEN Ελλάς Φαρμακεία Ε.Π.Ε. Τηλ: +30 2103447000.

GR-TTZ-0621-00002

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

▼ Τα φάρμακα αυτά τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

**AMGEN HELLAS ΕΠΕ**  
Αγ. Κωνσταντίνου 59-61  
Green Plaza, κτίριο Γ, 15 124 Μαρούσι  
Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050  
Email: [info@amgen.gr](mailto:info@amgen.gr), [www.amgen.gr](http://www.amgen.gr)





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

ΧΤΑ/ADV1 / 05.2021



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

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

#### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα που ακολουθεί.

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

Οι πλέον ανιχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένηση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση<sup>1</sup>.

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



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

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





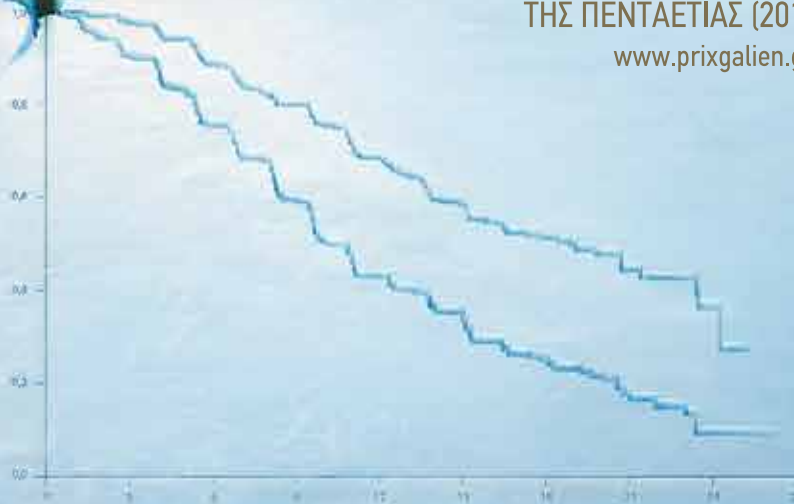




PRIX GALIEN GREECE  
*Αθήνα 2019*

ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
ΤΗΣ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑΣ (2013-2017)

[www.prixgalien.gr](http://www.prixgalien.gr)



## TAGRISSO (osimertinib)

### Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:

TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:

TAGRISSO 40 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).  
TAGRISSO 80 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).

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

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

TAG/00027/1/0619

AstraZeneca 

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



TAGRISSO®  
▼ osimertinib

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

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

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ:** TAGRISSO 40 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσμμερτινίης (ως μεσουλικά). TAGRISSO 80 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσμμερτινίης (ως μεσουλικά). Έκδοχα με γνωστή δράση Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mg νατρίου ανά δισκίο 40 mg και 0,6 mg νατρίου ανά δισκίο 80 mg. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

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

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το TAGRISSO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για: • τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). • τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISSO πρέπει να πραγματοποιείται από ιστόρ έμπειρο στο χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO, η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή σε δείγματα πλάσματος πρέπει να προσδιορίζεται εφαρμόζοντας μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο (βλέπε παράγραφο 4.4). Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg οσμμερτινίης άπαξ ημερησίως έως την επίδειξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Εάν παραλειφθεί μία 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. Προσαρμογές της δόσης: Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της δόσης λόγω της μείωσης της δόσης με βάση 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 <sup>a</sup>	Τροποποίηση της δόσης
Αναπνευστικό	Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/ Πνευμονίτιδα	Διακοπή του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.4)
Καρδιαγγειακό	Διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή, εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε εκ νέου έναρξη με μειωμένη δόση [40 mg]
	Παράταση του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του TAGRISSO
Άλλο	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων
	Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη βελτιωθεί σε Βαθμού 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 Βαθμού 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Οριστική διακοπή του TAGRISSO

<sup>a</sup> Σημείωση: Η έναρξη των κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων διαβαθμίζεται σύμφωνα με την έκδοση 4.0 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI).

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, QTc: Διάστημα QT διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό

Ειδική πληθυσμιακή: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνοτική προέλευση και τη συνήθεια 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 δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη ≤ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN ή ολική χοληρυθρίνη > 1,0 έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χοληρυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές του ULN και οποιαδήποτε 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 δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή άλλο τελικό στάδιο [κάθαρση κρεατινίνης (CLCr) κάτω από 15 mL/min, υπολογισμένη μέσω της εξίσωσης Cockcroft και Gault], ή υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή και τελικό στάδιο νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του TAGRISSO σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Αλλάξτε το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από του στόματος. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαιρείται ή να μασιέται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπαρεί σε 50 mL μη ανθρακούχο νερό. Πρέπει να ρίπτεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται έως ότου να διασπαρεί και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προστίθεται επιπλέον μισό ποτήρι νερού για να διασφαλιστεί ότι δεν παραμένει κάποιο υπόλειμμα και στη συνέχεια να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προστίθενται άλλα υγρά. Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω ρινοσφαιρικού σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως αναφέρεται αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των 15 mL για την αρχική διασπορά και 15 mL για την έκπλυση του σωλήνα. Τα προκύπτοντα 30 mL υγρού πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινοσφαιρικού σωλήνα με επαρκείς εκπτώσεις νερού. Η διασπορά και το υπόλειμμα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το βλασμοκρίνο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προσομοιωμένη κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπείας για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται θετική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και ευαίσθητες μέθοδοι ανάλυσης, με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR σε εξαχθέν από τον όγκο DNA (από δείγμα ιστού ή πλάσματος). Ο θετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR χρησιμοποιώντας μέθοδο ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει καταλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISSO. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιηθεί μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται η διερεύνηση συμπληρωματικής ανάλυσης με δείγμα ιστού όταν είναι εφικτή, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση μεθόδου ανάλυσης με βάση το πλάσμα. Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD): Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιόζουσα 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, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχεθε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ενδείξη κλινικό ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιόζουσα με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) αναφέρθηκαν σε 3,9% και ήταν θανατηφόρες σε 0,4% των 1.142 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς Ασιατικής εθνοτικής προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιάτες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεπιθύμητη επίδειξη των πνευμονικών συμπτωμάτων (δύσπνοιας, βήχα, πυρετού) 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 προσεκτική αξιολόγηση του ορέχους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Σύνδρομο Stevens-Johnson: Αναφέρθηκαν περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν ονόμα 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 κολιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κολιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρέπει (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσμμερτινίης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT πρέπει να αποφευχθεί. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης, με τη διερεύνηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και τη μέτρηση ηλεκτροφυσιολογίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάστημα QTc των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή και εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε να αρχίσει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η



οισμερτινίμη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κολιλικά ταχυκαρδία δίκην ριπίδιου, πολύμορφο κολιακό ταχυκαρδία, σπεία/συμπύματα σοβαρά αρρυθμια, **Μεταβολές στην καρδιακή συσταλτικότητα**, Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κολιλίας (LVEF) μειώνεται περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοστιαίες μονάδες και μία μείωση σε λιγότερο από 50% ανέκυψε στο 3,9% (35/908) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίοι είχαν μία αρχική και μία ακόλουθη εκτίμηση του LVEF. Σε ασθενείς με καρδιακά παράγοντες κινδύνου και σε εκείνους με καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν το LVEF πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σχετικά καρδιακά σπεία/συμπύματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF. **Κερατίτιδα:** Κερατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,7% (n=8) των 1.142 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σπεία και συμπύματα ενδεικτικά κερατίτιδας όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, διακρύβριο, ευαισθησία στο φως, θαμνή όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξέρυθρος οφθαλμολογία πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο (βλέπε παράγραφο 4.2 Πίνακα 1). **Ηλικία και σωματικό βάρος:** Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) ή ασθενείς με μέτριο σωματικό βάρος (<50 kg) ενδοχόμενως βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8). **Νάτριο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 40 mg ή 80 mg, είναι πρακτικά «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οισμερτινίμης. Η οισμερτινίμη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντίστασης του κερκίνου του μαστού (BCRP) και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). **Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτινίμης.** *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολικός Φάσος 1 της οισμερτινίμης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συχορηγήση με 200 mg ιπραναζόλης δες ημερησίως (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οισμερτινίμης (αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C<sub>max</sub> κατά 20%). Κατά συνέπεια, οι αναστολείς του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν την έκθεση της οισμερτινίμης. Δεν έχουν τυποποιηθεί περαιτέρω καταλυτικό ένζυμο. **Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερτινίμης.** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οισμερτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συχορηγήθηκε με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στην μεταβολίτη AZ5104 μειώθηκε κατά 82% όσον αφορά στην AUC και 78% όσον αφορά στη C<sub>max</sub>. Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών επαγωγών του CYP3A (π.χ. Φαινοϋταίνης, ριφαμπικίνης και καρβομαζεπίνης) με το TAGRISSO. Μέτριοι βαθμοί επαγωγής του CYP3A4 (π.χ. Βοσεντίνης, εραβρήντης, ετραβιρίνης, μοδουβίνης) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οισμερτινίμη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφεύγονται όταν είναι εφικτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του Βολασμόχορτου αντενδεικνύεται (βλέπε παράγραφο 4.3). **Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό οξύ στην οισμερτινίμη.** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συχορηγήση ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οισμερτινίμης. 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 οισμερτινίμη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP. Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συχορηγήση του TAGRISSO με τη ρουσοβατατίνη [ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP] αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της ρουσοβατατίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγή 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 συχορηγήση του TAGRISSO με συμβατατίνη [ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4] μείωσε την AUC και τη C<sub>max</sub> της συμβατατίνης κατά 9% και 23% αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές είναι μικρές και δεν είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία. Οι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP3A4 δεν είναι πιθανές. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά. Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων με τον υποδοχέα X του πρεγνανόλη, η συχορηγήση του TAGRISSO με φερεφαναδίνη (υπόστρωμα της P-gp) αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της φερεφαναδίνης κατά 56% (90% CI 35, 79) και 76% (90% CI 49, 108) μετά από μια εφάπαξ δόση και 27% (90% CI 11, 46) και 25% (90% CI 6, 48) στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με διάθεση εξαρτώμενη από την P-gp και με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοζίνη, δαβιγατρίνη, ολακρίνη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής της ανοχής, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Αντισυλληπτική αγωγή και θήλαση ατόμων: Γυναικεία αναπαραγωγική ηλικία 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 αντισυλληπτικής 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 οισμερτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα [εμβρυική θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, και θάνατο των νεογνών, βλέπε παράγραφο 5.3]. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα προκλινικά δεδομένα, η οισμερτινίμη μπορεί να προκαλέσει θάλατο του εμβρύου όταν χορηγηθεί σε μια έγκυο γυναίκα. Το TAGRISSO δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με την οισμερτινίμη. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η οισμερτινίμη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες

για την έκκριση της οισμερτινίμης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Ωστόσο, η οισμερτινίμη και οι μεταβολίτες της ανευθύνονται στα θηλάζοντα κουνιάβια και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουνιάβιων και την επίβιωση (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται 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 οισμερτινίμη επιδρά στα όργανα και τα θήλασα όργανα αναπαραγωγής και θα μπορούσε να μειώσει τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιήληση που προοιχοσφαιλίας:** **Μελέτες σε ασθενείς με MMKP1 θετικό για μεταλλάξεις του EGFR:** Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζουν την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.142 ασθενείς με μια μικροκυτταρικό κερκίνο του πνεύμονα θετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσος 3 (FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA3, δεύτερη γραμμή μόνο), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAex και AURA2, δεύτερη γραμμή ή μεγαλύτερη) και μία μελέτη Φάσος 1 (AURA1, πρώτη γραμμή ή μεγαλύτερη) (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι συνδυασμοί αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ήταν διάρροια (49%) και εξάνθημα (47%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4 σε εμφορές τις μελέτες ήταν 9,7% και 0,9% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg άπαξ ημερησίως, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν σε 2,1% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,3%. Ασθενείς με ιστορικό ιστορικό ILD, φαρμακοαγλυμένη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχοζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ηρεμίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το LVEF κατά τη διαλογή και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προορισιαστεί σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2, όπου είναι δυνατόν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης των συγκρισιμών αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα θροιστικό σύνολο από 1.142 ασθενείς με MMKP1 θετικούς για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 και AURA 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ταξινόμημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται κατά σειρά θρόνωσης σοβαρότητας. Επιπλέον, η κατηγορία συχνότητας που αντιστοιχεί σε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III και ορίζεται ως εφής: 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 FLAURA και AURA.**

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

<sup>a</sup> Αθροιστικά δεδομένα των μελετών FLAURA και AURA (AURA3, AURAex, AURA2 και AURA1). Συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του TAGRISSO ως τυχαιοποιημένη θεραπεία τους. <sup>b</sup> Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα.

<sup>d</sup> Αναφέρθηκαν 54 περιπτώσεις συμβάντων Βαθμού 5 (Βανταφόρων) κατά CTCAE.

<sup>e</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Κερατίτιδα, σπτική κερατίτιδα, διάβρωση του κερατοειδούς, έλκωμα του επιθηλίου του κερατοειδούς.



<sup>α</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων για ΑΣ εξανθημάτων: Εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φυλκτανιώδες εξάνθημα, κνησμάδες εξάνθημα, φυσαλλιδώδες εξάνθημα, βλακιδώδες εξάνθημα, ερύθημα, θλακίτιδα, ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, διάβρωση δέρματος.

<sup>ζ</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Ξηροδερμία, ρογμές δέρματος, ξήρωση, έκζεμα, ξηρόδερμα.

<sup>η</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διαταραχή της κοίτης των ονύχων, φλεγμονή της κοίτης όνυχα, λοίμωξη της κοίτης όνυχα, διαχωρισμός όνυχα, χρώση όνυχα, διαταραχή όνυχα, τοξικότα όνυχα, δυστροφία όνυχα, λοίμωξη των ονύχων, ραβδώσεις ονύχων, ονυχαλγία, ήτρη όνυχα, ονυχόλυση, ονυχομόλυνση, ονυχομαλacia, παρονυχία.

<sup>θ</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: κνησμός, κνησμός γενικευμένος, κνησμός των βλεφάρων.

<sup>ι</sup> Τόσσερις από τους 1142 ασθενείς στις μελέτες AURA και FLAURA ανέφεραν πολύμορφο ερύθημα. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για πολύμορφο ερύθημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων 7 αναφορών από μια μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (N=3578).

<sup>α</sup> Αναφέρθηκε ένα συμβάν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα προέκυψε από τις μελέτες FLAURA και AURA και τη μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (N = 4720).

<sup>β</sup> Εκτιμώμενη συχνότητα. Το ανώτατο όριο του 95% CI για την σημειακή εκτίμηση (point estimate) είναι 3/1142 (0,26%).

<sup>γ</sup> Αναπαριστά τη συχνότητα εμφάνισης των ασθενών οι οποίοι είχαν παράταση του διαστήματος QTcF > 500 msec.

<sup>δ</sup> Αναπαριστά τη συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Τα ευρήματα ασφαλείας στις μελέτες ενός σκέλους Φάσης 2 AURAex και AURA2 ήταν γενικά σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο σκέλος TAGRISSO της μελέτης AURA3. Δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο ή απόρρονη τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνα ως προς το είδος, τη σοβαρότητα και τη συχνότητα. **Περιοργάνωση επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Διάχυση πνευμονοπάθεια (ILD).** Στις μελέτες FLAURA και AURA, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιατές ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD η των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που ομοιάζουν με την ILD ήταν 85 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4). **Παράταση του διαστήματος QTc.** Από τους 1.142 ασθενείς των μελετών FLAURA και AURA υπό θεραπεία με TAGRISSO 80 mg, το 0,9% των ασθενών (n=10) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500 msec και το 3,6% των ασθενών (n=41) είχε αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60 msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής με το TAGRISSO προέβλεψε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράτασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διαστήμα QTc στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). **Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος:** Στις μελέτες FLAURA και AURA, αναφέρθηκε διάδρομο στο 49% των ασθενών, εκ των οποίων το 39% ήταν συμβάντα Βαθμού 1, το 8,0% ήταν Βαθμού 2 και το 1,2% ήταν Βαθμού 3- δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Αναπείθηκε μείωση της δόσης στο 0,2% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 1,4%. Ένα συμβάν (0,1%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη FLAURA και AURA3 ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 19 ημέρες και 22 ημέρες, αντίστοιχα, και η διάμεση διάρκεια των συμβάντων Βαθμού 2 ήταν 19 ημέρες και 6 ημέρες, αντίστοιχα. **Δυστατοκινικά συμβάντα:** Έχουν παρατηρηθεί πρώιμες μειώσεις των διάμεσων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων 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 ήπια ή μέτρια σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της δόσης. **Ηλικιωμένοι:** Στις μελέτες FLAURA και AURA3 (N=1.142) το 43% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, και το 13% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεότερα άτομα (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επέφεραν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (13,4% έναντι 7,6%). 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 (13,4% έναντι 9,3%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των ατόμων αυτών και των νεότερων ατόμων. Παρατηρήθηκε ένα σταθερό πρότυπο στα αποτελέσματα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας στην ανάλυση των μελετών AURA Φάσης 2. **Χαμηλό σωματικό βάρος:** Σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) που λαμβάνουν TAGRISSO 80 mg αναφέρθηκαν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥3 (52% έναντι 35%) και παράταση του QTc (14% έναντι 4%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση 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 που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία:** Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO 5% των περιλαμβανόμενων αριθμών ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg χωρίς την εμφάνιση τοξικών περιστατικών 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 ΑΕ επαγόμενων από τον EGFR TKI (κυρίως διάδρομο και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η εμπειρία 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 εκιαζόμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει

να διακόπτεται προσωρινά και να αρχίζει συμπτωματική θεραπεία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: ανενεοπλασματικό παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κίνησης κωδικός ATC: L01XE35. **Μηχανισμός δράσης:** Η οσμπερτίνινη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Αποτελεί μη αναστρέψιμο αναστολέα των Υποδοχέων του Επιδερμικού Αιζητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης (EGFR\*) και TKI-ανθεκτική μετάλλαξη T790M. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οσμπερτίνινη έχει υψηλή δραστικότητα και ανασταλτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σερών από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKP) με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR και μεταλλάξεις T790M (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 6 nM έως 54 nM έναντι του φωσφορυλιωμένου EGFR). Αυτό επιφέρει αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, ενώ εμφανίζεται σημαντική μικρότερη δράση έναντι του EGFR σε κυτταρικές σειρές φυσιολογικού τύπου (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 480 nM έως 1,8 nM έναντι φωσφορυλιωμένου EGFR). Η *in vivo* από του στόματος χορήγηση οσμπερτίνινης προκάλεσε συρρίκνωση του όγκου τόσο σε ζενονοσχεύματα MMKP1 που φέρουν EGFR\*tn 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 οσμπερτίνινη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εσφαλές δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οσμπερτίνινης στα διαστήματα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προέβλεψε 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:** **Μη προθεραπευόμενοι θετικοί και 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 τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Το δείγμα ιστών όγκου ασθενών όφειλαν να έχουν μια 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 τυχαίοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως) ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, χειρουργία 250 mg από στόματος άπαξ ημερησίως ή ερλοτίνινη 150 mg από στόματος άπαξ ημερησίως). Η τυχαίοποίηση στρατοποιοήθηκε με βάση τον τύπο μεταλλάξης 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 επισημότητας TAGRISSO επιπρεπτόταν υπό την προϋπόθεση ότι τα δείγματα όγκου ήταν θετικά στη μετάλλαξη T790M. Το πρώτο/ονομα καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίβιωση (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη [εύρος 26-93 έτη], ≥75 ετών (14%), θήλες (63%), Λευκοί (36%), Ασιατές (62%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (64%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση τη κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (POU), με μεταστατική νόσο των οστών (36%), με εξω-θωρακικές σπλαγχνικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ (21%, προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιατρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μεταστάσεις του ΚΝΣ). Το TAGRISSO κατέδειξε μια κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε αντίθεση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (διάμεση διάρκεια PFS 18,9 μήνες και 10,2 μήνες, αντίστοιχα, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57, P<0,0001). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 3, και η καρμύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επίβιωσης φαίνεται στην Εικόνα 1. Η τελική ανάλυση της συνολικής επίβιωσης (OS, 58% ωρίμανση δεδομένων) κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση με μια Αναλογία Κίνδυνου (HR) 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) και έναν κλινικό σημαντικό διάμεσο χρόνο επίβιωσης σε ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν στο TAGRISSO σε σύγκριση με τον EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (Πίνακας 3 και Εικόνα 2). Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με TAGRISSO ήταν εν ζωή στους 12, 18, 24 και 36 μήνες (89%, 81%, 74% και 54% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με EGFR TKI 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 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γενετίνινη ή ερλοτίνινη) (N=277)
<b>Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επίβιωση</b>		
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
<b>Συνολική Επίβιωση</b>		
Αριθμός των Βαθάντων, [58% ωρίμανση]	155 (56)	166 (60)
Διάμεση Συνολική Επίβιωση σε μήνες (95% CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95% CI), P-τιμή		0,799 (0,641, 0,997), P=0,0462 <sup>1</sup>
<b>Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης<sup>1</sup></b>		
Αριθμός των ανταποκρίσεων (n), Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	223 (80% (75, 85))	210 (76% (70, 81))
Λόγος πιθανότητας (95% CI), P-τιμή		1,3 (0,9, 1,9), P=0,2421
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης [DoR]*</b>		

Διάμεση, Μήνες (95% CI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
<b>Δεύτερη Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PF2S)</b>		
Αριθμός ασθενών με δεύτερη εξέλιξη (%)	73 (26)	106 (38)
Διάμεση PF2S, 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	
<b>Χρόνος από την τυχοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST)</b>		
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	
<b>Χρόνος από την τυχοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST)</b>		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	75 (27)	110 (40)
Διάμεσος TSST, μήνες (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95% CI), P-value	0,60 (0,45, 0,80), P=0,0005	

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσιμο  
Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PF2S) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης σε αναπρόκριση 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 (PF2S), 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.

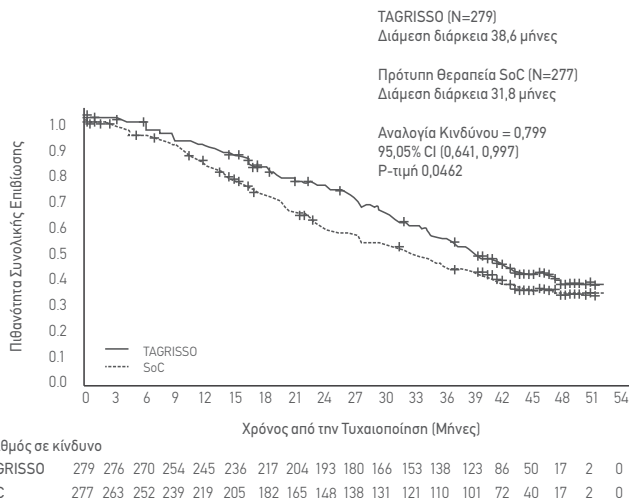
Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO

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

<sup>1</sup> Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Ανατίθεσης Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνέπεια με εκείνα που καταγράφηκαν βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης μέσω αξιολόγησης BICR ήταν 78% (95% CI, 73, 83) για το TAGRISSO και 70% (95% CI:65, 76) για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες.

**Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης, όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη FLAURA**

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



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

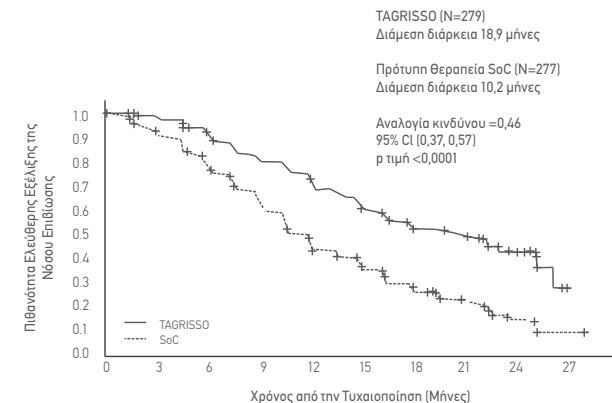
Το όφελος της PFS με το TAGRISSO σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες ήταν συνεπές μεταξύ όλων των προκαθορισμένων υποομάδων που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την ένταξη στη μελέτη και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (διαγραφη στο εξώνιο 19 ή L858R). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη FLAURA: Ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έχρησαν στεροειδών και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχοποίηση στην 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 τυποποίηση μίας υποομάδας 128/556 (23%) ασθενών με μεταστάσεις του ΚΝΣ και τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η αποτελεσματικότητα στο ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στη FLAURA κατέδειξε με στατιστικό σημαντική βελτίωση στην PFS του ΚΝΣ (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86, P=0,014). **Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ βάσει BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη FLAURA**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO N=61	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γερμινιμική ή ερλοτινιμική) N=67
Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ <sup>1</sup>		
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 <sup>1</sup>	
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 6 μήνες (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 12 μήνες (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσιμο  
Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO

<sup>1</sup> Η PFS στο ΚΝΣ που καθορίστηκε με τα κριτήρια RECIST v1.1, από τη BICR επί του ΚΝΣ (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη βάσει BICR) n=61 για 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 ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστορικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) κατά την ένταξη στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη μελέτη FLAURA και παρουσιάζεται

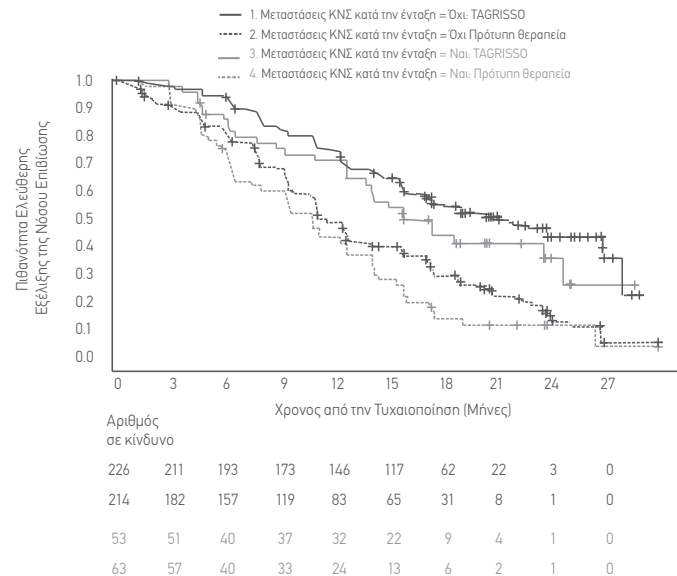


+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

στην Εικόνα 3. Ανεξάρτητα από την κατάσταση βλάβης στο ΚΝΣ 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 ΚΝΣ 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 ΚΝΣ κατά την έναρξη, ο αριθμός των νέων βλαβών του ΚΝΣ ήταν μικρότερος στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων [7/226 (3,1%) έναντι 15/214 (7,0%) αντίστοιχα]. **Εικόνα 3. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επίδωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan Meier (πλάγιο ανάλυση) στη μελέτη FLAURA**

Μεταστάσεις ΚΝΣ=Όχι TAGRISSO (N=226)	Μεταστάσεις ΚΝΣ=Ναι TAGRISSO (N=53)
Διάμεση διάρκεια 19,1 μήνες	Διάμεση διάρκεια 15,2 μήνες
Πρότυπη Θεραπεία (N=214)	Πρότυπη Θεραπεία (N=63)
Διάμεση διάρκεια 10,9 μήνες	Διάμεση διάρκεια 9,6 μήνες
Αναλογία κινδύνου =0,46 95% CI (0,36, 0,59) p-τιμή <0,0001	Αναλογία κινδύνου =0,47 95% CI (0,30, 0,74) p-τιμή <0,0009



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

**Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς (PRO):** Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) μεταξύ των σκελών του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (γρεφιτινίμη ή ερλοτινίμη). 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 παρόμοια βελτιώσεις στις ομάδες του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικού παράγοντα για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (βήχας δύσπνοια, θωρακικό 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 σωματικής λειτουργίας:** Και οι δύο ομάδες ανέφεραν παρόμοιες βελτιώσεις στους περισσότερο τομείς λειτουργίας στην 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. **Πρωτοθεραπευμένοι ασθενείς με ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M AURA3:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί ή μετά από θεραπεία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή επισημόνοση, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχαιοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίδωση (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιρρόσθετα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριελάβαντο το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επίδωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (TAGRISSO: χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνη), για να πάρουν TAGRISSO (n=279) ή χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνη (n=140). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εθνοτική προέλευση (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TAGRISSO 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι δυσανεξία στη θεραπεία ή διαπιστώσουν του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από πεμετρεξίδιο 500 mg/m<sup>2</sup> με καρβοπλατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδιο 500 mg/m<sup>2</sup> με ασπλιτίνη 75 mg/m<sup>2</sup> 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 πλατίνη, μπορούν να πάρουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδιο (πεμετρεξίδιο 500 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών). Το άτομο στο σκέλος χημειοθεραπείας που είχαν αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη (από τον ερευνητή και επιβεβαιωμένη από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση απεικόνιση) είχαν την ευκαιρία να αρχίσουν θεραπεία με TAGRISSO. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 62, ≥ 75 ετών (15%), θήλεις (64%), λευκοί (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 σπλαγχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 23% με ηπιακές μεταστάσεις. Σάρντα δύο τοις εκατό (42%) των ασθενών είχαν μεταστατικό νόσο των οστών. Η μελέτη AURA3 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίδωση σε ασθενείς υπό θεραπεία με TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνομίζονται στην Πίνακα 5 και η καμπύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επίδωσης φαίνεται στην Εικόνα 4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικό σημαντικό διαφορά μεταξύ των σκελών της θεραπείας στην τελική ανάλυση της συνολικής επίδωσης (OS). **Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδιο/ Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδιο/ Καρβοπλατίνη) (N=140)
<b>Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επίδωση</b>		
Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	140 (50)	110 (79)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95%CI), P-τιμή		0,30 (0,23,0,41), P <0,001
<b>Συνολική επίδωση (OS)<sup>1</sup></b>		
Αριθμός των θανάτων (% ολοκλήρωση)	188 (67,4)	93 (66,4)
Διάμεση OS, Μήνες (95% CI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95%CI), P-τιμή		0,87 (0,67, 1,13), P = 0,277
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>2</sup></b>		
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
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)<sup>2</sup></b>		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

HR= Αναλογία κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NC=μη υπολογισίμο, OS=Συνολική Επίδωση

Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε σημαγέις όγκους (RECIST).

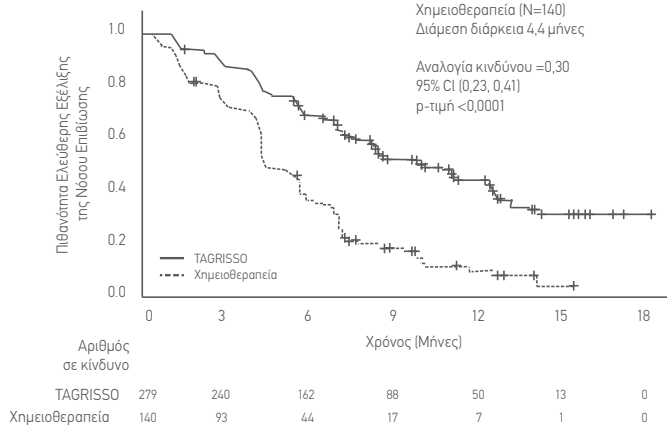
1) Η τελική ανάλυση της συνολικής επίδωσης (OS) διενεργήθηκε κατά το 67% της ωρίμανσης. Το διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία κινδύνου προσαρμόστηκε για προηγούμενη ενδιάμεση ανάλυση. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τη δυναμικά αναγκαστικές επιδράσεις της διασταύρωσης (99 [71%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με σμερετινίμη).

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 Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την συμπεριτημική και 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] για τη χημειοθεραπεία, η DoR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 11,2 μήνες [95% CI: 8,3, NC] για την συμπεριτημική και 3,1 μήνες [95% CI: 2,9, 4,3] για τη χημειοθεραπεία. **Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan Meier Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη AURA3**

TAGRISSO (n=279)  
Διάμεση διάρκεια 10,1 μήνες

Χημειοθεραπεία (N=140)  
Διάμεση διάρκεια 4,4 μήνες

Αναλογία κινδύνου = 0,30  
95% CI (0,23, 0,41)  
p-τιμή < 0,0001



Τα σύμβολα επισήμανσης αντιπροσωπεύουν λογαριθμμένα δεδομένα

Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) και κατέδειξε μία διάμεση PFS 11,0 μηνών με TAGRISSO σε σύγκριση με 4,2 μήνες με χημειοθεραπεία. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε μία σταθερή επίδραση της θεραπείας (HR 0,28, 95% CI: 0,20, 0,38) με αυτή που παρατηρήθηκε κατά την αξιολόγηση του ερευνητή. Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) με αναλογίες κινδύνου (HRs) λιγότερο από 0,50 υπέρ των ασθενών που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία παρατηρούνταν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εθνότητας, ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος και μεταλλάξης του EGFR (διαγραφή 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 τουλάχιστον 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 6.

**Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ μέσω BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη στη μελέτη AURA3**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξιδίη/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξιδίη/Καρβοπλατίνη)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ΚΝΣ<sup>1</sup></b>		
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	
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης ΚΝΣ<sup>2</sup></b>		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
<b>Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ</b>		
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	
<b>Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης ΚΝΣ<sup>3</sup></b>	N=75	N=41

Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	19 (25)	16 (39)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95% CI), P-τιμή	0,32 (0,15, 0,69), P=0,004	

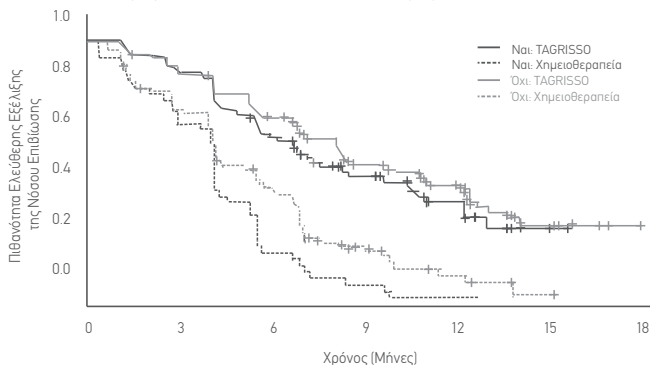
<sup>1</sup> Το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης ΚΝΣ και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στον αξιολογούμενο για ανταπόκριση πληθυσμό (μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=30 για το TAGRISSO και n=16 για τη Χημειοθεραπεία

<sup>2</sup> 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 νόσο  $\geq 6$  εβδομάδες

<sup>3</sup> Η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης ΚΝΣ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στην πλήρη ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=75 για το TAGRISSO και n=41 για τη Χημειοθεραπεία  
Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO

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 5. **Εικόνα 5. 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**

Μεταστάσεις ΚΝΣ=Ναι	Μεταστάσεις ΚΝΣ=Όχι
TAGRISSO (N=93) Διάμεση διάρκεια 8,5 μήνες	TAGRISSO (N=186) Διάμεση διάρκεια 10,8 μήνες
Χημειοθεραπεία (N=51) Διάμεση διάρκεια 4,2 μήνες	Χημειοθεραπεία (N=89) Διάμεση διάρκεια 5,6 μήνες
Αναλογία κινδύνου = 0,32 95% CI (0,21, 0,49) p-τιμή < 0,001	Αναλογία κινδύνου = 0,40 95% CI (0,29, 0,55) p-τιμή < 0,001



Η μελέτη AURA3 επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. **Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς:** Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. **Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα:** Το TAGRISSO βελτίωσε τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα που αναφέρθηκαν από ασθενείς, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, επιδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή από την έναρξη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη συνολική χρονική περίοδο από την τυχοποίηση 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 7. **Πίνακας 7. Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων - Βασικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα - μέση μεταβολή από την έναρξη σε ασθενείς υπό TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία**



	Απόλυτα όρεξης		Βήχας		Θωρακικό άλγος	
Σκέλη	TAGRISSO (279)	Χημειοθεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειοθεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειοθεραπεία (140)
<b>N</b>	239	97	228	113	228	113
<b>Προσαρμωμένος Μέσος Όρος</b>	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22
<b>Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)</b>	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)	
<b>p-τιμή</b>	p <0,001		p=0,001		p<0,001	

	Δύσπνοια		Κόπωση	
Σκέλη	TAGRISSO (279)	Χημειοθεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειοθεραπεία (140)
<b>N</b>	228	113	239	97
<b>Προσαρμωμένος Μέσος Όρος</b>	-5,61	1,48	-5,68	4,71
<b>Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)</b>	-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
<b>p-τιμή</b>	p<0,001		p<0,001	

Ο προσαρμωμένος μέσος όρος και οι εκτιμώμενες διαφορές λαμβάνονται από την ανάλυση του Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM). Το μοντέλο περιλάμβανε δεδομένα από ασθενή, θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπειών ανά επίσκεψη, βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την έναρξη και αλληλεπίδραση βαθμολογίας συμπτωμάτων κατά την έναρξη ανά επίσκεψη και χρησιμοποιούσε ένα μη δομημένο πίνακα συνδιακόμενων. *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 τη σωματική λειτουργία του ερωτηματολογίου EORTC C30 σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης με λόγο πιθανοτήτων (OR) παγκόσμιας κατάστασης υγείας: 2,11 (95% CI 1,24, 3,67, p=0,007), λόγο πιθανοτήτων σωματικής λειτουργίας 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p=0,002). *Προβλεπόμενοι ασθενείς με ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M AURAex και AURA2:* Δύο κλινικές μελέτες ενός σκέλους, ανοικτής επίστασης, η AURAex (Φάση 2 κοαρτής Επέκτασης (n=201)) 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 ΜΜΚΠ 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 (ctDNA) που έχει ελεγχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση 80 mg ημερησίως. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας στις δύο αυτές δοκιμές ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 όπως εκτιμήθηκε μέσω Τυποποιημένου Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR). Τα δευτερεύοντα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριλάβαν τη Διάρκεια της Αντιόγκωσης (DoR) και την Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επίβιωση (PFS). Τα χαρακτηριστικά κλινικά είναι της έναρξης του συνολικού πληθυσμού της μελέτης [AURAex και AURA2] ήταν ως ακολούθως: διαιεση ηλικίας 63 ετών, 13% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών, θήλειες (68%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (60%). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμική θεραπεία. Τριάντα ένα τοις εκατό (31%) (N=129) είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική θεραπεία (θεραπεία με EGFR-TKI μόνον), 69% (N=282) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμικές. Εβδομήντα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν ποτέ καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (POY). Πενήντα ενενά τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές απλαγκτικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιορισμένες από τη θέση Βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιατρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 29% με ηπατικές μεταστάσεις. Σαρόντα επτά τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίβιωση (PFS) ήταν 12,6 μήνες. Στους 411 προβλεπόμενους ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικεμικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυποποιημένου Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν 66% (95% CI: 61, 71). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση μέσω BICR, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) ήταν 12,5 μήνες (95% CI: 11,1, NE). Το ORR μέσω BICR στη μελέτη AURAex ήταν 62% (95% CI: 55, 68) και 70% (95% CI: 63, 77) στη μελέτη AURA2. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επίβιωση (PFS) ήταν 11,0 μήνες 95% CI (9,6, 12,4). Ποσοτά αντικεμικής ανταπόκρισης μέσω BICR άνω του 50% παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, περιλαμβανομένων της γραμμικής θεραπείας, της εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας και της περιοχής. Στον αξιολογισμό για ανταποκριση πληθυσμό, 85% (223/262) είχαν τεκμηριωμένη της ανταποκριση κατά τον χρόνο της πρώτης τομογραφίας (6 εβδομάδες), 94% (247/262) είχαν τεκμηριωμένη της ανταποκριση κατά τον χρόνο της δεύτερης τομογραφίας (12 εβδομάδες). *Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Φάσης 2 [AURAex και AURA2]:* Διενεργήθηκε μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα

κριτήρια 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 αντικεμικής ανταπόκρισης του ΚΝΣ [27/50 ασθενείς, 95% CI: 39,3, 68,2] με 12% αυτών των ανταποκρισών να είναι πλήρεις ανταποκρίσεις. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΜΜΚΠ θετικό δε δε νοση μετάλλαξη T790M του EGFR. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει ποινή απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAGRISSO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ΜΜΚΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της οσμειρτινίμης έχουν προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΜΜΚΠ. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινόμενη κθάρωση πλάσματος της οσμειρτινίμης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος όγκος κατανομής 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η  $C_{max}$  αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οσμειρτινίμης άπασ ημερησίως επηρέαζε κατά προσέγγιση 3ηλδία συσσώρευση ενώ οι εκθέσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι κυκλοφορούσες οσμειρτινίμης στο πλάσμα διατηρούνται τυπικά εντός εύρους 1,6 φορές πάνω κατά το μεσοδιάστημα της 24ωρης χορήγησης. **Απορρόφηση:** Μετά την από του στόματος χορήγηση του TAGRISSO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οσμειρτινίμης επιτεύχθηκαν με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο)  $t_{max}$  6 (3-24) ωρών, με αρκετές μέγιστες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται τον 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 οσμειρτινίμης 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 δόσιο των 80 mg όπου το γαστρικό pH αυξήθηκε μέσω χορήγησης ομεπραζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οσμειρτινίμης (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%. **Κατανόηση:** Η πληθυσμιακή εκτίμηση του μέσου όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vss/F) για την οσμειρτινίμης είναι 918 L, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η in-vitro πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οσμειρτινίμης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οσμειρτινίμης συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος ρουραίου και ανθρώπου, την ανθρώπινη πρωτεΐνη του ορού και τα ηπατοκύτταρα ρουραίου και ανθρώπου. **Βιοχημική κατάσταση:** In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η οσμειρτινίμης μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4 και CYP3A5. Ωστόσο με τα σημερινά διαθέσιμα 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 ανθρώπων μετά από χορήγηση από του στόματος με οσμειρτινίμης, ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστηριότητα τόσο σε μεταλλαγμένο όσο και σε φυσικό τύπου EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφανισθηκαν βραδέως στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο)  $t_{max}$  24 (4-72) και 24 (6-72) ωρών, αντίστοιχα. Στα ανθρώπινο πλάσμα, η μητρική οσμειρτινίμης 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 ομοιοπολικά συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η γεωμετρική μέση έκθεση των AZ5104 και AZ7550, με βάση την AUC, ήταν κατά προσέγγιση 10% έκαστη της έκθεσης της οσμειρτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η κύρια μεταβολική οδός της οσμειρτινίμης ήταν η οξείδωση και η απάλκυλωση. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 σταστατικά σε ενοποιημένα δείγματα ούρων και κοπράνων ανθρώπων, όπου 5 συστατικά αντιστοιχούσαν σε >1% της δόσης από την οποία η αμετάβλητη οσμειρτινίμης, ο AZ5104 και ο AZ7550, αντιστοιχούσαν σε κατά προσέγγιση 1,9, 6,6 και 2,7% της δόσης ενώ μια κυστεϊνιλική ένωση προσθήκης (M21) και ένας άγνωστος μεταβολίτης (M25) αντιστοιχούσαν σε 1,5% και 1,9% της δόσης, αντίστοιχα. Με βάση in vitro μελέτες, η οσμειρτινίμης 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 οσμειρτινίμης δεν είναι αναστολέας των UG-T1A1 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 εφάρση από του στόματος δόση 200 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 οσμειρτινίμης αντιστοιχούσε σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα. Αλληλεπιδράσεις με παραφασικές πρωτεΐνες: In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η οσμειρτινίμης δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. In vitro, η οσμειρτινίμης δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 και MATE2K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. **Επιδράσεις της οσμειρτινίμης στην P-gp και την BCRP:** Με βάση in vitro μελέτες, η οσμειρτινίμης αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο δεν είναι πιθανό να προκλήσουν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με δραστηκτικές ουσίες από την οσμειρτινίμης στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις. Με βάση in vitro δεδομένα, η οσμειρτινίμης είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ειδικοί πληθυσμοί:** Σε ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (n=1.367), δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικά συστασιμεία μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUCss) και της ηλικίας του ασθενούς (εύρος: 25 έως 91 έτη), του φύλου (65% θήλειες), της εθνοτικής προέλευσης (περιλαμβανομένων Λευκών, Ασιατών, Ιαπωνών, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών), γραμμής θεραπείας και των συνδυαζών καπνίσματος [n=34 νυν καπνιστές, n=419 πρώην καπνιστές]. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντική συμμεταβλήτη με μικρότερη από 20% μεταβολή της AUCss της οσμειρτινίμης αναμενόμενης σε εύρος σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστιαία), όταν συγκριθίκε με την AUCss για διάμεσο σωματικό βάρος 61 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις ακραίες τιμές του σωματικού βάρους, από <43 kg έως >88 kg, τα ποσοστά του μεταβολίτη 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 λευκωματίνη ορόυ ταυτοποιήθηκε ως σημαντική συμμεταβλήτη με μεταβολή <30% στην AUCss της οσμειρτινίμης αναμενόμενης σε εύρος λευκωματίνης από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστιαία) όταν συγκριθίκε με την AUCss για τη

διάμεση λευκωματίνη κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξαιτίας διαφορών του οσματικού βάρους ή της λευκωματίνης κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. **Ηπατική δυσλειτουργία:** Η οσμερτινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικούς τύπους προχωρημένων συμπτωμάτων όγκων και με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, μέσος όρος θαθολογίας = 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<sub>max</sub> της οσμερτινίμης 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<sub>max</sub> 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 συσχετισμός μεταξύ των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χολερυθρίνη) και της έκθεσης της οσμερτινίμης. Ο δείκτης της ηπατικής λειτουργίας, λευκωματίνη ορού, έδειξε επίδραση στη ΦΚ της οσμερτινίμης. 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 χολερυθρίνη >1,5x ULN. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση 134 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1216 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις της οσμερτινίμης ήταν παρόμοιες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Σε μια 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<sub>max</sub> (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 το στόμα. 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 οσμερτινίμης 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 και σκύλους συνίσταντο σε ατροφικές, φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επέδρασαν στο επιθήλιο του κερατοειδή χιτώνα [συνδεόμενες από ημιδιαφάνεια 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 δευτεροπαθείς μεταβολές στον σπλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις πλάσματος που ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τη θεραπευτική δόση των 80 mg. Τα ευρήματα, που παρουσιάστηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μηνός ακολούθως της διακοπής της χορήγησης, με την εξαίρεση της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του κερατοειδούς. Η οσμερτινίμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πιθήκου cynomolgus [ενδοφλέβια χορήγηση], του αρουραίου και του ποτικού (από του στόματος χορήγηση). Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οσμερτινίμη και ο μεταβολίτης της (AZ5104) αναστέλλουν τον διαυλο που κωδικοποιείται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc. **Καρκινογένεση και μεταλλαζιογένεση:** Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί με την οσμερτινίμη. Η οσμερτινίμη δεν προκάλεσε γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες. **Αναπαραγωγική τοξικότητα:** Εκφυλιστικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στους όρχεις αρουραίων και σκύλων που εκτέθηκαν στην οσμερτινίμη για ≥1 μήνα και υπήρξε μείωση της αρσενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οσμερτινίμη επί 3 μήνες. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα παθολογικά ευρήματα στους όρχεις που παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα στους αρουραίους, ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αναστρεψιμότητα αυτών των βλαβών στους σκύλους. Βάσει μελετών σε ζώα, η γονιμότητα σε θήλεα άτομα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με οσμερτινίμη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνοιστρου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στις ωοθήκες και λήπτησης του επιθήλιου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οσμερτινίμη 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 οσμερτινίμης 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 οσμερτινίμη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούσες αρουραίες πριν από την εμβρυϊκή εμφύτευση. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ανεκτί 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 οσμοτικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οσμερτινίμη χορηγήθηκε σε κυοφορούσες θήλες αρουραίες κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οσμερτινίμη 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 δισκίου Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυταρίνη, Υδροξυπροπυλοκυταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, Στεατυλοφομαρικό νάτριο, **Επικαλυπτή δισκίου** 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 Ανοσοβλάστες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια Ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη**

**του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων A1/A1. Κοιλία των 30 x 1 δισκίων (3 κυψέλων). Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων A1/A1. Κοιλία των 28 x 1 δισκίων (4 κυψέλων). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε ακριβοποιοίτο φαρμακευτικό προϊόν η υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τύπους 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 ΑΝΑΒΑΘΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 03.09.2020

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

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

Προϊόν	Υπολογιζόμενη Νοσοκομειακή Τιμή	Χονδρική Τιμή	Λιανική Τιμή
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

Το **LYNPARZA** ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη:

- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής)) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των σαγώνων ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1/2 (γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων) και οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των σαγώνων ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Το **LYNPARZA** σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη ενδείκνυται για τη:

- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των σαγώνων ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και των οποίων ο καρκίνος σχετίζεται με θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) που ορίζεται είτε από μετάλλαξη των BRCA1/2 και/είτε από γονιδιωματική αστάθεια.

BRCA 1/2= Breast cancer genes 1/2

HRD = homologous recombination deficiency;

FIGO = Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique;

\* ως μονοθεραπεία συντήρησης \* σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη

<sup>§</sup> Προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

#### Βιβλιογραφία:

1. Lynparza [Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος] Ελλάδα, AstraZeneca AE, 2021
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505,
3. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416-2428.

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



#### Μονοθεραπεία:

- ✓ **Αποτελεσματική θεραπεία\*** με το **60%** των ασθενών **χωρίς εξέλιξη της νόσου στα 3 χρόνια** έναντι 27% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, (HR = 0.30; 95% CI: 0.23-0.41;  $P < 0.0001$ )<sup>1,2</sup>
- ✓ **70%** μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου<sup>1,2\*</sup>

Σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη:

- ✓ **3 χρόνια mPFS** στις HRD<sup>§</sup>+ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών<sup>3#</sup> [37,2 μήνες στο σκέλος LYNPARZA+μπεβασιζουμάμπη έναντι 17,7 μηνών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου+μπεβασιζουμάμπης (HR = 0.33; 95% CI: 0.25-0.45)]<sup>3</sup>

Δώστε την ευκαιρία στις νεοδιαγνωσθείσες ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, επιμηκύνοντας το διάστημα ελέγχου της νόσου τους σε χρόνια<sup>1,2,3</sup>



Υπεύθυνος συν-πρωτόθσης: MSD ΑΦΒΕΕ  
Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 174 56, Αττική  
Αρ. ΓΕΜΗ 121808101000



Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: AstraZeneca A.E.  
Αγισαίου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Τ.: +30 2106871500  
Αρ. ΓΕΜΗ 000638901000 -  
[www.astrazeneca.gr](http://www.astrazeneca.gr)



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Lynparza 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Lynparza 150 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Lynparza 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης. Lynparza 150 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης. Έκδοχο με γνωστή δράση: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,24 mg νατρίου ανά δισκίο 100 mg και 0,35 mg νατρίου ανά δισκίο 150 mg.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** **Καρκίνος των ωοθηκών** Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη: • θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής)) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνιο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνιο του περιτοναίου, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1/2 (γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων) και οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. • Θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνιο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνιο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Το Lynparza σε συνδυασμό με μεβεσαιοζουμίμπη ενδείκνυται για τη: • Θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού 2 βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνιο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνιο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με μεβεσαιοζουμίμπη και των οποίων ο καρκίνος σχετίζεται με θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) που ορίζεται είτε από μετάλλαξη των BRCA1/2 και/είτε από γονιδιαματική αστάθεια. **Καρκίνος του μαστού** Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνιο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις των BRCA1/2, και των οποίων ο όγκος είναι αρνητικός για τον υποδοχέα τύπου 2 του ανδρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προηγούμενες υποβληθεί σε θεραπεία με ανθρακική και μία ταξάνη είτε για εντοπισμένη είτε για μεταστατική νόσο εκτός εάν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις θεραπείες. Οι ασθενείς με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) καρκίνιο του μαστού πρέπει επίσης να παρουσιάζουν εξέλξη κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία, ή να θεωρούνται κατάλληλοι για ενδοκρινική θεραπεία. **Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος** Το Lynparza ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις των BRCA1/2, οι οποίοι έχουν μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και των οποίων η νόσος δεν έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον 16 εβδομάδες θεραπείας με πλατίνα εντός ενός σχήματος χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. **Καρκίνος του προστάτη** Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ευνοικογόνο καρκίνιο του προστάτη και μεταλλάξεις BRCA1/2 (γαμετικές και/ή σωματικές), των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί έπειτα από προηγούμενη θεραπεία που περιλάμβανε ένα ή/και ορμονικό παράγοντα. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με Lynparza πρέπει να ξεκινάει από τη και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία** Το Lynparza είναι διαθέσιμο σε δισκία 100 mg και 150 mg. Η συνιστώμενη δόση του Lynparza σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεβεσαιοζουμίμπη είναι 300 mg (δύο δισκία 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600 mg. Το δισκίο 100 mg είναι διαθέσιμο για τη μείωση της δόσης. **Τρόπος χορήγησης** Το Lynparza προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα δισκία Lynparza πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασούνται, συνθλίβονται, διαλύονται ή τέμνονται. Τα δισκία Lynparza μπορεί να ληφθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Ήπιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά την τελευταία δόση. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Αιματολογική τοξικότητα** Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza είτε αναφερθεί αιματολογική τοξικότητα, περιλαμβανομένων κλινικών διαγνώσεων και/ή εργαστηριακών ευρημάτων γενικά ήπιας ή μέτριας (Βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) αναμίας, ουδεροπενίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με το Lynparza μέχρις ότου ανακάμψουν από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων πρέπει να είναι  $\geq$  βαθμού 1 κατά CTCAE). Συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολουθώς παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και εν συνεχεία κατά τακτικά διαστήματα για την εμφάνιση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει αιματολογική τοξικότητα βαρικής μορφής ή εξάρτηση από μεταγγισίες αίματος, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακο-

πεται και να ξεκινούν κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν οι αιματολογικές παράμετροι παραμείνουν κλινικά μη φυσιολογικές μετά από τη διακοπή της δόσης του Lynparza για 4 εβδομάδες, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών και/ή κυτταρογενετική ανάλυση αίματος. **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Όξεια μυελογενής λευχαιμία** Η συνολική επίπτωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/όξειας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια κλινικών μελετών με μονοθεραπεία Lynparza, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μακροχρόνιας επίβιωσης, ήταν  $<1,5\%$  με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνιο των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και παρακολούθησαν για 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των συμβάντων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Η διάρκεια της θεραπείας με την ολαπαρίμπη σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από  $<6$  μήνες έως  $>4$  χρόνια - δεδομένα με μεγαλύτερες διάρκειες έκθεσης είναι περιορισμένα. Εάν υπάρχει υποψία ΜΔΣ/ΟΜΛ, ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε αιματολόγο για περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης μυελού των οστών και της διεγερτολυμίας αίματος για κυτταρογενετική ανάλυση. Εάν, μετά τη διερεύνηση για παρατεταμένη αιματολογική τοξικότητα, επιβεβαιωθεί η παρουσία ΜΔΣ/ΟΜΛ, το Lynparza πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπεία. **Πνευμονίτιδα** Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό  $<1,0\%$  των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση. Οι αναφορές πνευμονιτίδας δεν είχαν σταθερή κλινική εικόνα και περιλάμβαναν από μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (καρκίνιο και/ή μεταστάσεις στους πνεύμονες, υποκείμενη πνευμονική νόσο, ιστορικό καπνίσματος, και/ή προηγούμενες χημειοθεραπείες και ακτινοθεραπείες). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, ή εάν παρατηρηθεί ένα παθολογικό θωρακικό ακτινολογικό εύρημα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η διενέργεια εξετάσεων. Εάν επιβεβαιωθεί πνευμονίτιδα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. **Εμβρυϊκή τοξικότητα** Με βάση τον μηχανισμό δράσης (αναστολή της PARP), το Lynparza θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Οι μη κλινικές μελέτες σε πεισμός έχουν δείξει ότι η ολαπαρίμπη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή επίβιωση και επιφέρει μειώσεις δυσπλασιών του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται με τη συνιστώμενη δόση των 300 mg δις ημερησίως για τον άνθρωπο. **Εγκυμοσύνη/αντισύλληψη** Το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστώνται δύο ιδιαιτέρως αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης. Οι άρρενες ασθενείς και οι θήλειες σύντροφοι τους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6). **Αλληλεπιδράσεις** Δεν συνιστάται η συγχρόνηση του Lynparza με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχρησιμοποιείται ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Δεν συνιστάται η συγχρόνηση του Lynparza με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει ήδη Lynparza απαιτεί θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A, ο συνταγογράφος θα πρέπει να γνωρίζει ότι η αποτελεσματικότητας του Lynparza μπορεί να μειωθεί σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5). **Νάτριο** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 100 mg ή 150 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περιληψη των προφίλ ασφαλείας Το Lynparza έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) που δεν απαιτούν σε γενικές γραμμές διακοπή της θεραπείας. Οι συντόμερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza ( $\geq 10\%$ ) ήταν ναυτία, κόπωση, αναμία, έμετος, διάρροια, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία, δυσγαστρία, βήχας, ουδεροπενία, δύσπνοια, ζάλη, δυσπεψία, λευκοπενία και θρομβοπενία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού  $\geq 3$  που εμφανίστηκαν σε ποσοστό  $> 2\%$  των ασθενών ήταν αναμία (16%), ουδεροπενία (5%), κόπωση/εξασθένιση (5%), λευκοπενία (3%) και θρομβοπενία (3%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινές διακοπές και/ή μειώσεις της δόσης κατά τη μονοθεραπεία ήταν αναμία (16,7%), έμετος (6,3%), ναυτία (6,2%), κόπωση/εξασθένιση (6,1%) και ουδεροπενία (6,0%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναμία (1,7%), η θρομβοπενία (0,8%), η κόπωση/εξασθένιση (0,7%) και η ναυτία (0,7%). Όταν το Lynparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεβεσαιοζουμίμπη το προφίλ ασφαλείας είναι γενικά συνεπές με αυτό των μεμονωμένων θεραπειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της ολαπαρίμπης στο 57,4% των



ασθενών, όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με μπεταζουζομίμη, και οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας με ολαπαρίνη/μπεταζουζομίμη και εικονικό φάρμακο/μπεταζουζομίμη στο 20,4% και 5,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης ήταν η αναμία (21,5%), η ναυτία (9,5%) και η κόπωση/εξασθένιση (5,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναμία (3,6%), η ναυτία (3,4%) και η κόπωση/εξασθένιση (1,5%). **Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα** Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 2.901 ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza, όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολουθώς ανά προτιμώμενο όρο κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολουθώς κατά φθίνουσα σοβαρότητα. Οι συντόμευτες εμφανίσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/100), συχνές (1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Πίνακας 1: Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα**

Ανεπιθύμητες Ενέργειες		
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<b>Όχι Συχνές:</b> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Όξεία μυελογενής λευχαιμία	<b>Όχι συχνές:</b> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Όξεία μυελογενής λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Αναμία <sup>α</sup> , Ουδετεροπενία <sup>α</sup> , Θρομβοπενία <sup>α</sup> , Λευκοπενία <sup>α</sup> <b>Συχνές:</b> Λεμφοπενία <sup>α</sup>	<b>Πολύ συχνές:</b> Αναμία <sup>α</sup> <b>Συχνές:</b> Ουδετεροπενία <sup>α</sup> , Θρομβοπενία <sup>α</sup> , Λευκοπενία <sup>α</sup> <b>Όχι συχνές:</b> Λεμφοπενία <sup>α</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Όχι συχνές:</b> Υπερευαισθησία <sup>α</sup> , Αγγειοοίδημα*	<b>Σπάνιες:</b> Υπερευαισθησία <sup>α</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<b>Πολύ συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη	<b>Όχι συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Ζάλη, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	<b>Όχι συχνές:</b> Ζάλη, Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<b>Πολύ συχνές:</b> Βήχας <sup>α</sup> , Δύσπνοια <sup>α</sup>	<b>Συχνές:</b> Δύσπνοια <sup>α</sup> <b>Όχι συχνές:</b> Βήχας <sup>α</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές:</b> Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, <b>Συχνές:</b> Στοματίτιδα <sup>α</sup> , Άλλος άνω κοιλιακής χώρας	<b>Συχνές:</b> Έμετος, Διάρροια, Ναυτία <b>Όχι συχνές:</b> Στοματίτιδα <sup>α</sup> , Άλλος άνω κοιλιακής χώρας <b>Σπάνιες:</b> Δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Συχνές:</b> Εξάνθημα <sup>α</sup> <b>Όχι συχνές:</b> Δερματίτιδα <sup>α</sup> <b>Σπάνιες:</b> Οζώδες ερύθημα	<b>Όχι συχνές:</b> Εξάνθημα <sup>α</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Πολύ συχνές:</b> Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένισης)	<b>Συχνές:</b> Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένισης)
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές:</b> Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <b>Όχι συχνές:</b> Μέσος κυτταρικός όγκος αυξημένος	<b>Όχι συχνές:</b> Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

<sup>α</sup> Η αναμία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αναμίας, μακροκυτταρικής αναμίας, ερυθροπενίας, μειωμένου αιματοκρίτη, μειωμένης αιμοσφαιρίνης, νορμόχρωμης αναμίας, νορμόχρωμης νορμοκυτταρικής αναμίας, νορμοκυτταρικής αναμίας και μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων · Η ουδετεροπενία

να περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους ακοκκιοκυτταραιμία, εμπύρετης ουδετεροπενίας, μειωμένου αριθμού κοκκιοκυττάρων, κοκκιοκυτταροπενίας, ιδιοπαθούς ουδετεροπενίας, ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής λοίμωξης, ουδετεροπενικής σήψης και μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων · Η θρομβοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένη παραγωγή των αιμοπεταλίων, μειωμένου αιματοπεταλοκρίτη και θρομβοπενίας · Η λευκοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους λευκοπενίας και μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων · Η λεμφοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού Β-λεμφοκυττάρων, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων, λεμφοπενίας και μειωμένου αριθμού Τ-λεμφοκυττάρων · Ο βήχας περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους βήχα και παραγωγικού βήχα · Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας σε φάρμακα και υπερευαισθησίας · Η δύσπνοια περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δύσπνοιας και δύσπνοιας κόπωσης · Η στοματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αφθώδους έλκους, εξέλκωσης του στόματος και στοματίτιδας · Το εξάνθημα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αποφολιδωτικού εξανθήματος, γενικευμένου ερυθθήματος, εξανθήματος, εξανθήματος ερυθματώδους, εξανθήματος γενικευμένου, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους και εξανθήματος κνησιμώδους · Η δερματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δερματίτιδας, δερματίτιδας αλλεργικής και δερματίτιδας αποφολιδωτικής.

\* Όπως παρατηρήθηκε στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία.

**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 αιτίας-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε 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, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, CY-1475 Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

AstraZeneca AB, \* SE-151 85 Södertälje, Σουηδία.

#### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

EU/1/14/959/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (100 mg)

EU/1/14/959/003 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (150 mg)

EU/1/14/959/004 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 συσκευασίες των 56) (100 mg)

EU/1/14/959/005 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 συσκευασίες των 56) (150 mg).

#### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Οκτωβρίου 2019.

#### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 6 Μαΐου 2021.

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

#### Προτεινόμενες τιμές:

LYNPARZA F.C.TAB 100MG/TAB ΒΤx56 σε Alu/Alu Bliister: X.T.: € 2385,47 / Λ.Τ.: € 2598,13/ N.T.: € 2144,81.

LYNPARZA F.C.TAB 150MG/TAB ΒΤx56 σε Alu/Alu Bliister: X.T.: € 2497,15 / Λ.Τ.: € 2719,77/ N.T.: € 2245,22.

LYN/00070/1/0721

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

**AstraZeneca** 

Αγαστιάδου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859194,

Τηλ. Παραγγελιών: 2162000000, Fax: 210 5596973

Αρ. ΓΕΜΗ 000638901000

## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελέει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 20 mg καρβοζαντινίβη. **Έκδοχα με γνωστή δράση.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 40 mg καρβοζαντινίβη. **Έκδοχα με γνωστή δράση.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 60 mg καρβοζαντινίβη. **Έκδοχα με γνωστή δράση.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC), - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδιάμεση ή πιπυχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με οσαρεφενίμη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία.** Τα δισκία CABOMETYX (καρβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIX (καρβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιφυλάξει πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή ως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτωνων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτής τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείπει μία δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομείνουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό  $\leq 1$ . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό  $\leq 1$ . Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό  $\leq 1$ , επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξημένες ηπατικές ενζύμια για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά  $\leq 10$  φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη  $\geq 2$  φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό  $\leq 1$  Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υπομία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσει εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη  $\geq 2$  φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υπομία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (αναρρέσει στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοσης 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμιακά. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καρβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους ( $\geq 65$  έτη). **Φυλή.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καρβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καρβοζαντινίβης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικά πληθυσμιακά.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της καρβοζαντινίβης σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν χωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογήσει σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποασθαιμία, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαιμίας/αιμίας πλάσματος (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). **Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καρβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2):** Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (AE) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καρβοζαντινίβης λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαιτήθηκαν δύο μειώσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και ως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38

ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. **Επιτασοεικόπια.** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] της ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της γαλακτοβιρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και γαλακτοβιρίνη) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμια 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καρβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική ενγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική ενγκεφαλοπάθεια.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική ενγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καρβοζαντινίβη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας. **Διατήρησης και συρίγγια.** Σοβαρές ΓΕ διατήρησης και συρίγγια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με τη καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάσουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση που γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατήρησης και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρρηση του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. **Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές.** Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιάρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμόζεται για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα.** Με την καρβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβωτικής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβωτικής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε τυπικά φλεβική θρόμβωση με καρβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό τυπικής φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυπικής φλεβικής θρόμβωσης. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ αιμορραγικό μικροκυβόλι ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβωτική επιπλοκή. **Αιμορραγία.** Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πρέπει από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγία συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καρβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκειμένης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισφαγικών κίρρωτων, τυπικής υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιωτική αιμορραγία παράγοντες. Ασθενείς που δεν λαμβάναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωσις με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακά διαχωρισμοί.** Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρύσματος ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπετάλιων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυματίων.** Με την καρβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματίων. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καρβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση.** Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται αντιυπερτασική, η δόση καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περιπτώσεις υπέρτασης κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεοενόκρωση.** Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεοενόκρωσης της ννάθου (ONF) με την καρβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαιαιθσίας πλάσματος-πλάσματος.** Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαιαιθσίας πλάσματος-πλάσματος (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καρβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία.** Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο επίθεσης αναστολέων ενγκεφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο επίθεσης αναστολέων ενγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με PRES. **Επιμύκωση του διαστήματος QT.** Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.** Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.** Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο-καλσιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υπονατρημίας, της υποπρωτεϊναιμίας, της υποπρωτεϊναιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4.** Η καρβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοκοναζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, η ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοζαντινίβη (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καρβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC<sub>50</sub> = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τη συγκέντρωση συγχρονιζόμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεροναδίνη, αλοκρίνη, εμπρινεσινάνη, ετεγλιλική δαβινατράνη, διγοξίνη, κοχλικίνη, μαρεβιρόνη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαλιπρίνη, σιταλιπρίνη,

ταλινόλη, τολπαρίνη) ενώ λαμβάνουν καρβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιρένζη, εμτριπαρίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έκδοχο.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπρόρροφη γαλακτόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**4.8 Αντιεπιθύμτες ενέργειες. Καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολία, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβολία, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθισίας παλαμών-πελάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάνουν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσγευσία, δυσκολία και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγουμένη θεραπεία (67% σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥ 1% συχνότητα) είναι η ηπιακή εγκαρλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοποίηση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοσδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλαμβάνουν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ιερή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Πολύ συχνές:** απόστημα. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** αναμία, θρομβοπενία<sup>a</sup>. **Συχνές:** ουδεροπενία<sup>a</sup>, λεμφοπενία<sup>a</sup>. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός<sup>a</sup>. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία<sup>a</sup>, υποκαλιαιμία<sup>a</sup>, υποαλβουμιναιμία<sup>a</sup>. **Συχνές:** αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία<sup>a</sup>, υπονατριαιμία, <sup>b</sup> υποασβεσταιμία<sup>a</sup>, υπερκαλιαιμία<sup>a</sup>, υπερχοληστερλαιμία<sup>a</sup>, υπεργλυκαιμία<sup>a</sup>, υπογλυκαιμία<sup>a</sup>. Διαταραχές του νεφρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές:** σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Συχνές:** εμβοές. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση<sup>a</sup>, αιμορραγία<sup>a</sup>. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρθριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρθριακό διαχωρισμό. Διαταραχές του αντανευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. **Πολύ συχνές:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολία. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια<sup>a</sup>, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία, κοιλιακό άλγος<sup>c</sup>, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρηση<sup>a</sup>, σπρίγγιο<sup>a</sup>, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφωνία, γλωσσοδυνία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπιακή εγκαρλοπάθεια<sup>a</sup>, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο ερυθροδυσαισθισίας παλαμών-πελάτων (PPES), εξάνθημα. **Συχνές:** κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκαρώτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** πόνος στα άκρα. **Συχνές:** μυϊκό σπασμό, αρθραλγία. **Όχι συχνές:** οστεονέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Συχνές:** πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>a</sup>. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάζη, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος<sup>c</sup>. Κακώσεις, δηλητηρίασεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραυματισμού. <sup>a</sup>Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: <sup>a</sup> Μειωμένος αιματολογικός παράμετροι: λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδεροκυττάρων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. <sup>b</sup> Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υποασβεσταιμία και μειωμένο ασβέστιο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατριαιμία και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένο φωσφόρο αίματος. <sup>c</sup> Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερλαιμία. Υπερχοληστερλαιμία και αυξημένη χοληστερόλη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυροειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκερλαιμία. <sup>d</sup> Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. <sup>e</sup> Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. <sup>f</sup> Διαταραγμένη επώλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Η καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιλοουμάμητ σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλοουμάμητ, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλοουμάμητς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιλοουμάμητ, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιλοουμάμητς. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοζαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιλοουμάμητ 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολία, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθισίας παλαμών-πελάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιλοουμάμητ αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/100), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιλοουμάμητ.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Πολύ συχνές:** λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συχνές:** πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Συχνές:** ηωσινοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. **Συχνές:** υπερευαίσθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). **Όχι συχνές:** σχετιζόμενη με την ήγχιση αντίδραση υπερευαίσθησης. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός. **Συχνές:** επινεφριδιακή ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποσφιγίδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη. **Συχνές:** αφυδάτωση. Διαταραχές του νεφρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια. **Όχι συχνές:** ανόσωση εγκαρλοπάθεια, σύνδρομο Guillain-Barré, μασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβοές. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ξηροφθαλμία, θαμπί δραση. **Όχι συχνές:** ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές:** κοιλτική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. **Όχι συχνές:** μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση. **Συχνές:** αρθροπάθεια. **Όχι συχνές:** αρθρίτιδα. Διαταραχές του θώρακα και του μεσοθωρακίου. **Πολύ συχνές:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολία, επίταση, υπεγλυκαιμία, υπογλυκαιμία. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολία, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροΐδες. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθισίας, εξάνθημα<sup>a</sup>, κνησμός. **Συχνές:** αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών. **Όχι συχνές:** ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** μυοσκελετικός πόνος<sup>a</sup>, αρθραλγία, μυϊκό σπασμό. **Συχνές:** αρθρίτιδα. **Όχι συχνές:** μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, σπρίγγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Πολύ συχνές:** πρωτεϊνουρία. **Συχνές:** νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. **Όχι συχνές:** νεφρίτιδα. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, πυρεξία, οίδημα. **Συχνές:** άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>a</sup>. **Πολύ συχνές:** αυξημένα ALT, αυξημένα AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατριαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάζη, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερόλη, υπερμαγνησιαμία, υπερνατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος. **Συχνές:** αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκερλαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται τη συνεισφορά της τοκείμενης νόσου ή από τη νιλοουμάμητ που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. <sup>a</sup> Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της τυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρθριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της τυλαίας φλέβας, θρόμβωση της κοιλίας φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. <sup>b</sup> Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. <sup>c</sup> Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθματωδές εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδές εξάνθημα, το κηλιδωδοβατιδώδες εξάνθημα, το βατιδώδες εξάνθημα, το κνημοειδές εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. <sup>d</sup> Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την σκευαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. <sup>e</sup> Οι συχνότητες των εργασιολογικών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργασιολογικές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκερλαιμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα



δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που ελάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διατήρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που ελάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατήρησης εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησης στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατήρησης ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατήρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο Βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν Βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατήρησης ΓΕ, **Ηπατική γκεφαλοπαθία (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπαθία (ηπατική γκεφαλοπαθία, γκεφαλοπαθία, υπεραιμιομυαϊκή γκεφαλοπαθία) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής γκεφαλοπαθίας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). **Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσιμες δόσεις, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερήση ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. **Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που ελάμβαναν καρβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοζαντινίβης. **Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq$  3) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq$  3) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγιών επεισοδίου (Βαθμός  $\geq$  3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας  $\geq$  Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπαθίας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4).** Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στο RCC.** Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη στους ασθενείς με προχωρημένο RCC (η ALT αυξήθηκε κατά 3,6% και η AST αυξήθηκε κατά 3,3% στη μελέτη METEOR). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της Βαθμού  $>$  2 αύξησης της ALT ή της AST ήταν 10,1 μήνες (εύρος: 2 έως 106,6 εβδομάδες, n = 85). Στους ασθενείς με Βαθμού  $\geq$  2 αύξησης της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μετάς των 45 ασθενών με Βαθμού  $\geq$  2 αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καρβοζαντινίβη (n = 10) ή με νιβολουμάμπη (n = 10) μεμονωμένα ή και με τα δύο (n = 25), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού  $\geq$  2 σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καρβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. **Υποθυροειδισμός.** Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυροειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυροειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυροειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυροειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V, 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. 7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Γαλλία. 8. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, EU/1/16/1136/002. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, EU/1/16/1136/004. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, EU/1/16/1136/006. 9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαρτίου 2021. 10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

9 CABO-A/MAY 2021

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

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

CABOMETYX 20MG Τ.Π.: 4755,63€

CABOMETYX 40MG Τ.Π.: 4755,63€

CABOMETYX 60MG Τ.Π.: 4755,63€



IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

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

E-mail: [ipsenepe@ipsen.com](mailto:ipsenepe@ipsen.com), <http://www.ipsen.gr>

Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930



**Ogivri<sup>®</sup>**  
(trastuzumab)



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

09-2021-0034\_GR



**DEMO** ΑΒΕΕ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>ο</sup> χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρουνέρι, Αττικής, Ελλάδα  
Τ: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587, W: www.demo.gr



**Yondelis**<sup>®</sup>  
trabectedin



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

**GENESIS**  
pharma

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619  
e-mail: [info@genesispharma.com](mailto:info@genesispharma.com)  
[www.genesispharma.com](http://www.genesispharma.com)

**Pharma**  
**Mar**



# CABOMETYX<sup>®</sup> + NIVOLUMAB

Take control with  
the TKI+CPI combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

CABOMETYX<sup>®</sup>, in combination with Nivolumab,  
is indicated for the first-line treatment of advanced renal  
cell carcinoma in adults<sup>1</sup>



IPSEN MON. ΕΠΕ

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

**CABOMETYX<sup>®</sup>**  
(cabozantinib) tablets  
**+ NIVOLUMAB**

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

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

NOW EMA APPROVED

9 CABO-A/MAY 2021



The advertisement features a dark, hairy, ape-like creature on the left and a human hand in a white lab coat on the right. A glowing blue energy field connects them. The Erleada logo is at the top right.

# Erleada<sup>®</sup> ▼ (apalutamide) tablets

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Erleada 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg apalutamide. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Ελαφρώς κυτρινωπά προς γκριζοπράσινα, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη «AR 60» στη μία πλευρά. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/18/1342/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2019. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 18 Φεβρουαρίου 2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

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

### ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ / ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
F.C.TAB 60MG/TAB	BTx112 δισκία σε blisters PVC/PCTFE/alu	2.597,08 €	3.130,69 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

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

Η πλήρης Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος διατίθεται από την Janssen-Cilag.

**JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.**

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000  
[www.janssen.com.gr](http://www.janssen.com.gr)

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson



# innohep<sup>®</sup>

tinzaparin sodium

**LEO Pharma<sup>®</sup>**

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε με την:

**LEO Pharmaceuticals Hellas S.A.**

Λ. Κύμης & Σενέκα 10, 14564 - Κηφισιά, Τηλ. 212 2225000, Fax. 210 6834342

<http://www.leo-pharma.gr>

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



New

  
**Verzenios**<sup>®</sup>  
abemaciclib



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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία



**ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.**  
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610  
[info@lilly.gr](mailto:info@lilly.gr) [www.lilly.gr](http://www.lilly.gr)

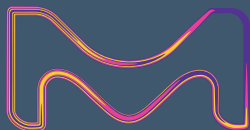
# ERBITUX<sup>®</sup>

CETUXIMAB

**MERCK**

**Merck A.E. Ελλάς**  
Λεωφ. Κηφισίας 41-45 (Κτήριο Β)  
151 23 Μαρούσι, Αθήνα  
Τ: 210 6165100  
[www.merck.gr](http://www.merck.gr)

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





**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab) for Infusion 100mg



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος KEYTRUDA, 09 Μαρτίου 2021



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

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

GR-KEY-00380  
1067-10052021-KEY



**TECENTRIQ<sup>®</sup> 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.**

TECENTRIQ<sup>®</sup> 1.200 mg - Ελλάδα Α.Τ.: 4569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 € - Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €

**TECENTRIQ<sup>®</sup> 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.**

TECENTRIQ<sup>®</sup> 840 mg - Ελλάδα Α.Τ.: 2934,12 € - Ν.Τ.: 2428,08 € - Κύπρος Μ.Α.Τ.: 3122,75 €

**Τρόπος Διάθεσης TECENTRIQ<sup>®</sup>:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.

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

**ROCHE (Hellas) A.E.**

Αλαμάνος 4 & Δελφίων 151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159  
email: hellas.medinfo@roche.com


Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).



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



 **1<sup>η</sup> γραμμή συστηματικής θεραπείας ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)**

## **Η δύναμη του συνδυασμού, για το όφελος των ασθενών**

**TECENTRIQ® + AVASTIN®**



**Νέα ένδειξη<sup>1</sup>**

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

**Βιβλιογραφία:** ΠΚΠ TECENTRIQ® και Avastin®  
Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως

 **TECENTRIQ**® ▼  
atezolizumab

Tecentriq 1200 mg  
πυκνό διάλυμα για παρασκευάση διαλύματος προς έγχυση.

Τρόπος Διάθεσης Tecentriq®:  
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία

**Tecentriq 1200 mg:** Ελλάδα Α.Τ.: 4.569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €

 **AVASTIN**  
bevacizumab  
HUMANIG INJECTION FOR IV USE

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

Τρόπος Διάθεσης Avastin®:  
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία

**Avastin 100mg:** Ελλάδα Α.Τ.: 289,10 € - Ν.Τ.: 218,96 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 399,62 €  
**Avastin 400mg:** Ελλάδα Α.Τ.: 1007,10 € - Ν.Τ.: 809,70 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 1279,18 €

 **TECENTRIQ**® ▼  
atezolizumab

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

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

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

teva

 **Teva Grastim<sup>®</sup>**  
30MIU, 48MIU (filgrastim)

KAK: TEVA GmbH, GERMANY  
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.

**Myocet<sup>®</sup> liposomal** |   
2mg/ml(50 mg) (liposomal doxorubicin)

KAK: TEVA B.V., THE NETHERLANDS  
Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Pazenir<sup>®</sup>**  
5 mg/ml (paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles)

KAK: RATIOPHARM GmbH, DEUTSCHLAND  
Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Armisarte<sup>®</sup>**  
25 mg/ml BTx1VIALx20ML  
(pemetrexed as pemetrexed diacid)

KAK: ACTAVIS GROUP PTC EHF., ICELAND  
Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Actiq<sup>®</sup>**  
(fentanyl citrate)

200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1.200 mcg

KAK: TEVA PHARMA B.V., HAARLEM, THE NETHERLANDS  
Τρόπος διάθεσης: Ειδική συνταγή για φάρμακα που υπάρχουν στις διατάξεις του Ν.1729/87, Πίνακας Γ.

**www.teva.gr**

- Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές. Νοσοκομειακές Τιμές:
- TEVAGRSTIM INJ.SO.INF 30MIU BTx 5PF.SYR: 122,83€ • TEVAGRSTIM INJ.SO.INF 48MIU BTx 5PF.SYR: 198,23€
  - PAZENIR PD.SUS.INF 5MG/ML BTx1 vial x100 mg: 123,14€ • MYOCET P.D.S.CD.I 2MG/ML BT x 2: 698,45€
  - ARMISARTE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1VIALx20ML: 712,92€ • ACTIQ LOZ 200MCG/LOZEN BTx30: 126,65€
  - ACTIQ LOZ 400MCG/LOZEN BTx30: 135,51€ • ACTIQ LOZ 600MCG/LOZEN: 136,35€
  - ACTIQ LOZ 800MCG/LOZEN BTx30: 136,35€ • ACTIQ LOZ 1200MCG/LOZ BTx30: 136,35€
- Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Specifar A.B.E.E., κατόπιν αιτήσεως.

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

Συν-προώθηση: Specifar A.B.E.E.,  
Έδρα/Εργοστάσιο:  
28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, 123 51  
**Γραφεία Εμπορικού Τμήματος:**  
Λεωφ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25  
Τηλ: 211 8805000 Fax: 211 8805120  
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 000228201000



# pelgraz<sup>®</sup>

pegfilgrastim

**W**  
**M** **WinMedica**  
Serving Health for Life

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](http://www.winmedica.gr)

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

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

**accord**  
The Evolution of Generics

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





▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

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

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

**SANDOZ** A Novartis Division

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

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



IF SHE  
RESPONDS  
TO CHEMOTHERAPY

YOU  
RESPOND  
WITH ZEJULA<sup>1</sup>

ZEJULA IS NOW  
APPROVED  
IN FIRST-LINE  
MAINTENANCE<sup>1</sup>

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

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.<sup>1</sup> **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.<sup>1,4</sup> 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 €.

% επιστροφή 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 Ομίλου 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

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

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

**2. ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοδερική τοσυλική νιραπαρίτη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίτη. Έκδοχα με γνωστή δράση: Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοδερική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4). Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης τον χρωστικό παράγοντα τατραζίνη (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 x 8 mm. Λευκό σώμα φέρει τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφύρω χρώματος καπάκι φέρει 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 ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη. • για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευσταθιστό στην πλατίνη υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. **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 καρκίνο 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  $\geq 77$  kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , 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 καρκίνο 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 εξελίξης της νόσου ή τοξικότητας. Παράλειψη της δόσης: Εάν παραλειφθεί 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 διακόπτεται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να αναρτήσει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχίσει στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας επί 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 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 CTAΕ* $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προσφάξη δεν θεωρείται επικίτη ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία.	<p><b>Πρώτη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul> <p><b>Δεύτερη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>
CTAΕ $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

\*CTAΕ= Κρήτρια 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 μετάγγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξεταστεί η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση.</li> </ul>
Αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/ $\mu\text{L}$	<p><b>Πρώτη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση.</li> <li>• Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι &lt; 75.000/<math>\mu\text{L}</math> οπότεδήποτε, επανέναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>
Αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/ $\mu\text{L}$	<p><b>Δεύτερη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• 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</li> </ul>
Ουδετερόφιλα < 1.000/ $\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων επιστρέψει στο <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> ή της αιμοσφαιρίνης στο <math>\geq 9</math> g/dL.</li> <li>• Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.</li> </ul>

*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 ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  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 κανότητας κατά ECOG 2 έως 4:* Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* 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:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός (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 χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο 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 για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο



Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Συχνές:</b> Υπερευαισθησία <sup>†</sup>	<b>Όχι συχνές:</b> Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<b>Πολύ συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη. <b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία	<b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία. <b>Όχι συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αϋπνία. <b>Συχνές:</b> Άγχος, κατάθλιψη. <b>Όχι συχνές:</b> Συζητική κατάσταση	<b>Όχι συχνές:</b> Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συζητική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Κεφαλαλγία, ζάλη. <b>Συχνές:</b> Δυσαιμία. <b>Σπάνιες:</b> Σύνδρομο οπίσθιας αναρρόφισης εκκεφαλοτάδεας (PRES)**	<b>Όχι συχνές:</b> Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αίσθημα παλμών. <b>Συχνές:</b> Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Υπέρταση. <b>Σπάνιες:</b> Υπερτασική κρίση	<b>Συχνές:</b> Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του πύρεκα και του μεσοθωρακίου	<b>Πολύ συχνές:</b> Δύσπνοια, βήχας, ρινορραγυγίδα. <b>Συχνές:</b> Επιστάξη. <b>Όχι συχνές:</b> Πνευμονίτιδα	<b>Όχι συχνές:</b> Δύσπνοια, επίσταξη, πύρεκα/πυρίδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές:</b> Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία. <b>Συχνές:</b> Ξηροστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή του βλεννογόνου, στοματίτιδα	<b>Συχνές:</b> Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. <b>Όχι συχνές:</b> Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	<b>Όχι συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<b>Πολύ συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία. <b>Συχνές:</b> Μυαλγία	<b>Όχι συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Πολύ συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση. <b>Συχνές:</b> Περιφερικό οίδημα	<b>Συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπартικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). <b>Όχι συχνές:</b> Αύξηση ασπартικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

\* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Αντιβιότιμα Συμβάντα, έκδοση 4.02. \*\* Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίμπη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16.

† Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

Οι αντιβιοτικές ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες συγκρίνοντας 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 αναμίας και της ουδετεροπενίας. **Περιγραφή επιλεγμένων αντιβιοτικών ενεργειών:** Αιματολογικές αντιβιοτικές ενέργειες (θρομβοπενία, αναμία, ουδετεροπενία) ανάμεσα τους και κλινικές διαγνώσεις ή και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλωμένα στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίμπη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με Zejula είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC)  $\geq 1500$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές αντιβιοτικές ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού  $\geq 3$  θρομβοπενία, αναμία 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, αναμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. **Θρομβοπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula 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 νιραπαρίμπη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula 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 αντίστοιχως. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη

της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχως. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών 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 Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω θρομβοπενίας 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 πτερίεξης 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 με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/\text{L}$ ) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 45 % των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυταροπενία παρατηρήθηκε σε  $< 1$  % των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη. **Αναμία:** Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναμία 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 αναμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50 % των ασθενών εκδήλωσαν αναμία οποιουδήποτε βαθμού και 25 % εκδήλωσαν αναμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναμία οποιουδήποτε βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναμίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό αρμόζει με μεταγγισίες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών. **Ουδετεροπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula 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 νιραπαρίμπη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula 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 παράνοιας διεγερσης αποίκιων των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη 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 Zejula 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 Zejula. 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. **Παθολογικός πλθθισμός:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες 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>).

- 4.1. 4.9 Υπερδόσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξερευνηθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιστοί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.
- 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΘΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Περιεχόμενο καψακίου:** Στεαρικό γκλιβόλιο, Μονοϋδροξική λακτόζη, Κέλυφος καψακίου: Διοξείδιο του τιτανίου (E 171), Ζελατίνη, Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133), Ερυθροβίνη (E 127), Τροπαζόλη (E 102), Μελάνη εκτύπωσης: Σελάκ (E 904), Προτυλενογλυκόλη (E 152D), Υδροξείδιο του καλίου (E 525), Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), Υδροξείδιο του νατρίου (E 524), Ποβιδόνη (E 1201), Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Μη ψυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου:** Aclar/PVC/φύλλο αλουμινίου διάτρητο blister, μονόδουλο δόσης σε κουτί των 84 x 1, 56 x 1 και 28 x 1 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται 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/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017

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

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

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ**

**GK** | **CONFERENCE MANAGEMENT  
PR & COMMUNICATION**

Κώστα Βάρναλη 12, Χαλάνδρι 152 33

T 210 6897552 - 3

F 210 6897555

S [www.gk.gr](http://www.gk.gr) | E [info@gk.gr](mailto:info@gk.gr)