TheDoctor

Τριμηνιαία περιοδική έκδοση για την επιστήμη και τη ζωή / **Απρίλιος-Ιούνιος 2017 / Τεύχος 26**

ISSN: 1792-8842

> “Η δουλειά ενός ερευνητή είναι τις περισσότερες φορές επίπονη, όμως η ανταμοιβή που έρχεται όταν τα αποτελέσματα της έρευνας βγαίνουν στην επιφάνεια είναι το σημαντικότερο κίνητρο για να συνεχίσει κάποιος την προσπάθεια. Όταν μάλιστα η προσπάθεια αυτή αναγνωρίζεται και ευρύτερα μέσα από μια σημαντική βράβευση, όπως το ερευνητικό βραβείο Prix Galien, αυτό προσδίδει ακόμα μεγαλύτερη ώθηση για τη συνέχιση της έρευνας και την ενίσχυση της επιστημονικής αριστείας στη χώρα”

Νεκτάριος Ταβερναράκης,
Νικητής Galien Scientific Research Award, Prix Galien Greece 2017
Προέδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), Διευθυντής Ερευνών στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ/ΙΤΕ), Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης

/ Πρώτη Γραμμή

Συνέντευξη για την πολιτική της υγείας του **Βασίλη Οικονόμου**, Τομεάρχη Υγείας, Βουλευτή Επικρατείας της Νέας Δημοκρατίας

/ 3η Τελετή Απονομής Prix Galien Greece 2017

Τα σημαντικότερα στιγμιότυπα από την Τελετή Απονομής του κορυφαίου θεσμού βράβευσης της παγκόσμιας φαρμακευτικής βιομηχανίας

/ Αφιέρωμα στις κυριότερες ογκολογικές παθήσεις

Διακεκριμένοι Παθολόγοι-Ογκολόγοι εμβαθύνουν στις κυριότερες ογκολογικές παθήσεις και εστιάζουν στην αξία της πρόληψης και της στοχευμένης θεραπείας

/ Καρδιολογία: Νεότερα επιστημονικά δεδομένα στη θεραπεία της ΠΥ

Παναγιώτης Καρυοφύλλης
MD, PhD, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ

TEC.ADV.04.2017

Tecfidera®
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ ΣΗΜΕΡΑ

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξατε στις σελίδες 126-127 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

Biogen.

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesispharma.com
www.genesispharma.com

GENESIS pharma

ΒΟΗΘΗΣΤΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ Ή ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΝΑ ΜΕΙΩΣΟΥΝ ΤΗΝ ΥΨΗΛΗ LDL-C ΜΕ REPATHA®

Η χορήγηση Repatha® κάθε δύο εβδομάδες σε συνδυασμό θεραπείας με στατίνη επιτυγχάνει έως

75% ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ LDL-C

συγκρινόμενη με θεραπεία εικονικού φαρμάκου + στατίνης*[1]

GRCY-GRC-P-145-0517-049256

* Αποτελέσματα από μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 12 εβδομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Evolocumab σε συνδυασμό θεραπείας με στατίνη σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση εκατοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή της LDL-C τις εβδομάδες 10 και 12.[2]

▼ 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.

LDL-C = Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη.

Βιβλιογραφικές Αναφορές: 1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. **2.** Repatha®: EPAR - Public assessment report (www.ema.europa.eu).

AMGEN®

Cardiovascular

AMGEN Hellas Ε.Π.Ε.
Γραβιάς 4, 151 25 Μαρούσι
Τηλ.: 210 3447000 - Fax: 210 3447050
info@amgen.gr, www.amgen.gr

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως ή περιλαμβάνονται στην συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και τη μονογραφία του φαρμάκου.

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

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

Repatha®▼
(evolocumab)

Xoterna®
Breezhaler®

ΜΗΛΕΪΝΙΚΗ ΙΝΔΑΚΑΤΕΡΟΛΗ/ΒΡΩΜΙΟΥΧΟ ΓΛΥΚΟΠΥΡΡΟΝΙΟ

Η άπαξ ημερησίως αντιχολινεργική θεραπεία με άμεσο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα που διαρκεί[1]

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Xoterna®Breezhaler®(SmPC)

Pharmathen | Respiratory
Innovation inspired by life

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε
Λ. Κηφισίας 44, 151 25 Μαρούσι Αττικής
Τ.: 210 66 64 805-6 Φ.: 210 66 64 804
info@pharmathen.com www.pharmathen.com

Πριν την συνταγογράφηση, συμβουλευτείτε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος

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

XOT-A02-0217

Tovanor®
Breezhaler®

ΒΡΩΜΙΟΥΧΟ ΓΛΥΚΟΠΥΡΡΟΝΙΟ

Η άπαξ ημερησίως αντιχολινεργική θεραπεία με άμεσο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα που διαρκεί[1]

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Tovanor® Breezhaler® (SmPC)

Πριν την συνταγογράφηση, συμβουλευτείτε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος

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

TOV-A02-0217

Pharmathen | Respiratory
Innovation inspired by life

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε
Λ. Κηφισίας 44, 151 25 Μαρούσι Αττικής
Τ. 210 66 64 805-6 Φ. 210 66 64 804
info@pharmathen.com www.pharmathen.com

TheDoctor
Τριμηνιαία περιοδική έκδοση για την επιστήμη και τη ζωή

Εκδότρια / Διεύθυνση έκδοσης
Τζένη Περγιαλιώτου
jp@jpcom.gr

Art Director
Χρήστος Γεωργίου
ch.georgiou@hotmail.com

Αρχισυνταξία
Μαρία Χατζηδάκη
maria_hatzidaki@yahoo.gr

Διεύθυνση διαφήμισης
Τζένη Περγιαλιώτου
jp@jpcom.gr

Υποδοχή διαφήμισης
Μελίνα Κώτη
admin@jpcom.gr

Συντονισμός ύλης
Μαρία Χατζηδάκη
maria_hatzidaki@yahoo.gr

Συντάκτρια lifestyle
Μαρία Χατζηδάκη
maria_hatzidaki@yahoo.gr

Ιατρικός συντάκτης
Σοφία Νέτα

Διόρθωση κειμένων
Δημήτρης Χατζησταύρου

Φωτογραφικό αρχείο
Shutterstock images

Εκτύπωση
ELIKON GRAPHIC ARTS

Οι απόψεις των συντακτών και των αρθρογράφων δεν αποτελούν αναγκαία τις απόψεις του εκδότη και του ιδιοκτήτη του περιοδικού. Για τα αποστελλόμενα έντυπα, κείμενα και φωτογραφίες, ο εκδοτικός οίκος παίρνει αυτομάτως το δικαίωμα δημοσίευσης. Κείμενα και φωτογραφίες που αποστέλλονται στο περιοδικό προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται. Απαγορεύεται η αναπαραγωγή ή η μετάδοση όλου ή μέρους του περιοδικού χωρίς την έγγραφη άδεια του εκδότη.

Ιδιοκτησία

JP COMMUNICATIONS

Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24 Μαρούσι
Εμπορικό Κέντρο «Αίθριο», 2ος όροφος
T: 210 81 32 828 | F: 210 81 32 366
www.thedoctor.com.gr
info@jpcom.gr

12

Κεντρικό πρόσωπο

Νεκτάριος Ταβερναράκης, Προέδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), Διευθυντής Ερευνών στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ/ΙΤΕ), Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης

20

Πρώτη γραμμή

Βασίλης Οικονόμου, Τομεάρχης Υγείας, Βουλευτής Επικρατείας της Ν.Δ.

24

Επικαιρότητα

3η Τελετή Απονομής Prix Galien Greece 2017

12 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΟ
«Παρά τις αντίξοες συνθήκες που βέβαια δεν είναι μονάχα τωρινό φαινόμενο –διαχρονικά στην Ελλάδα η έρευνα δεν υποστηριζόταν όσο θα έπρεπε– υπάρχει η δυνατότητα να γίνει έρευνα με αξιώσεις, στο υψηλότερο επίπεδο, η οποία να μην έχει να ζηλέψει σε τίποτα αυτή που γίνεται σε κορυφαία Ιδρύματα του εξωτερικού», σημειώνει στη συνέντευξη του ο κ. **Νεκτάριος Ταβερναράκης**, Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), Διευθυντής Ερευνών στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ/ΙΤΕ), Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

20 ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ
«Οι πολίτες απαιτούν ξεκάθαρες προτάσεις, ειλικρινείς προσεγγίσεις και πάνω από όλα αλήθειες, που μόνο η Νέα Δημοκρατία του Κυριάκου Μητσοτάκη μπορεί να δώσει. Η Νέα Δημοκρατία προετοιμάζεται να παρουσιάσει ένα πλήρες σχέδιο κυβερνητικού προγράμματος για την Υγεία, το οποίο θα δημοσιοποιηθεί άμεσα» αναφέρει μεταξύ άλλων στη συνέντευξή του ο κ. **Βασίλης Οικονόμου**, Τομεάρχης Υγείας, Βουλευτής Επικρατείας της Νέας Δημοκρατίας.

24 ΕΠΙΚΑΙΡΟΤΗΤΑ
Κύρος, λαμπρότητα, συγκίνηση, υψηλή επιστημονικότητα και μεγάλη συμμετοχή χαρακτήρισαν μεταξύ άλλων την 3η τελετή απονομής των Prix Galien Greece 2017, που πραγματοποιήθηκε την 1η Απριλίου, στο Μέγαρο Μουσικής Αθηνών.

44 MARKET ACCESS
«Η αποθεραπεία είναι αυστηρά συνυφασμένη και με τον περιβάλλοντα χώρο. Ο ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ βρίσκεται μέσα σε ένα περιβάλλον 75 στρεμμάτων πρασίνου, ηρεμίας, ασφάλειας και άπλετου χώρου για μετακινήσεις και εξάσκηση» τονίζει μεταξύ άλλων στη συνέντευξή του ο κ. **Σωκράτης Μητσιάδης**, Ιατρός, Γενικός Διευθυντής «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗ».

45 ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
Το 1ο workshop μεταξύ ογκολογικών ασθενών και γιατρών με τίτλο «Συνεργασία σημαίνει Επικοινωνία» διοργανώθηκε από το σύλλογο «Άλμα Ζωής».

48 ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ
John R. Graham Headache Center που βρίσκεται στη Βοστώνη των ΗΠΑ.

50 ΑΦΙΕΡΩΜΑ
Για τις σημαντικότερες ογκολογικές παθήσεις, καθώς και για την αξία της ανοσοθεραπείας και της εξατομικευμένης θεραπείας, μας μιλούν μέσα

Εκ παραδρομής στο τεύχος 25 δεν δημοσιεύθηκε η ΠΧΠ του προϊόντος Repatha της Amgen Hellas

Olmesartan ή... Olmesartan;

Η ουσία είναι μία!

Ήρθε το πρώτο **γενόσημο ολμεσαρτάνης** με την εγγύηση της Mylan!

ΛΥΣ OLME_06-03/17 • INFORMAL Adv.

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

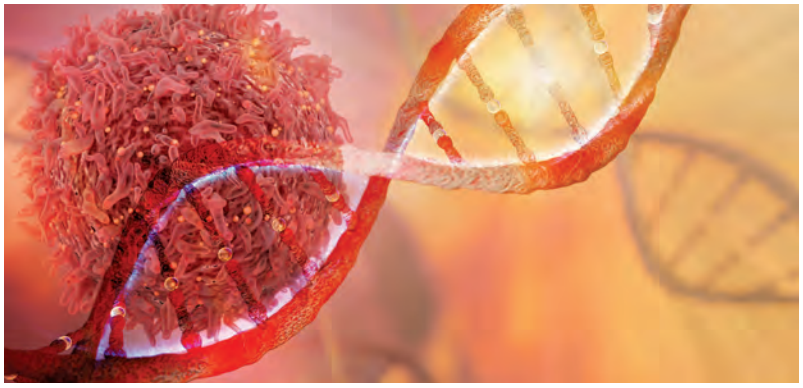
Για περισσότερες πληροφορίες: **Generics Pharma Hellas Ε.Π.Ε.**
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 99.36.410 • Fax: 210 99.56.410 • Info@mylan.gr
Φαρμακοεπαγρύπνηση: Fax:210 99.47.377 • email:pharmacovigilance@mylan.gr

Mylan
Seeing is believing

50

Αφιέρωμα στις κυριότερες ογκολογικές παθήσεις

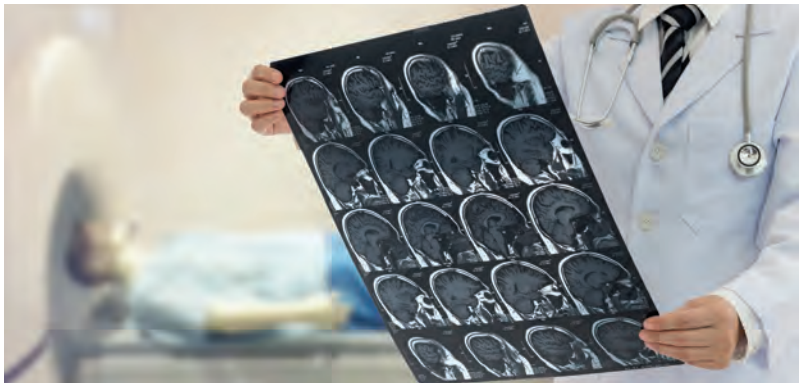
Διακεκριμένοι Παθολόγοι-Ογκολόγοι εμβαθύνουν στις κυριότερες ογκολογικές παθήσεις και εστιάζουν στην αξία της πρόληψης και της στοχευμένης θεραπείας



107

Σπάνιες παθήσεις

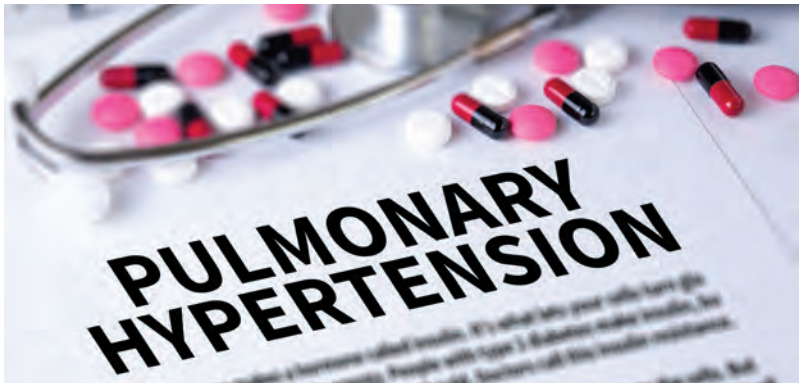
Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ)



116

Καρδιολογία

Νεότερα επιστημονικά δεδομένα στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης



από τα άρθρα τους διακεκριμένοι επιστήμονες. Το αφιέρωμα επιμελήθηκε η Δρ. **Αθηνά Ν. Χριστοπούλου**, Διευθύντρια Παθολογίας – Ογκολογίας, Ογκολογική Μονάδα, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών.

99 **ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**
Άρθρο για το cobas® EGFR Mutation Test v2, το πρώτο τεστ υγρής βιοψίας στον καρκίνο του πνεύμονα.

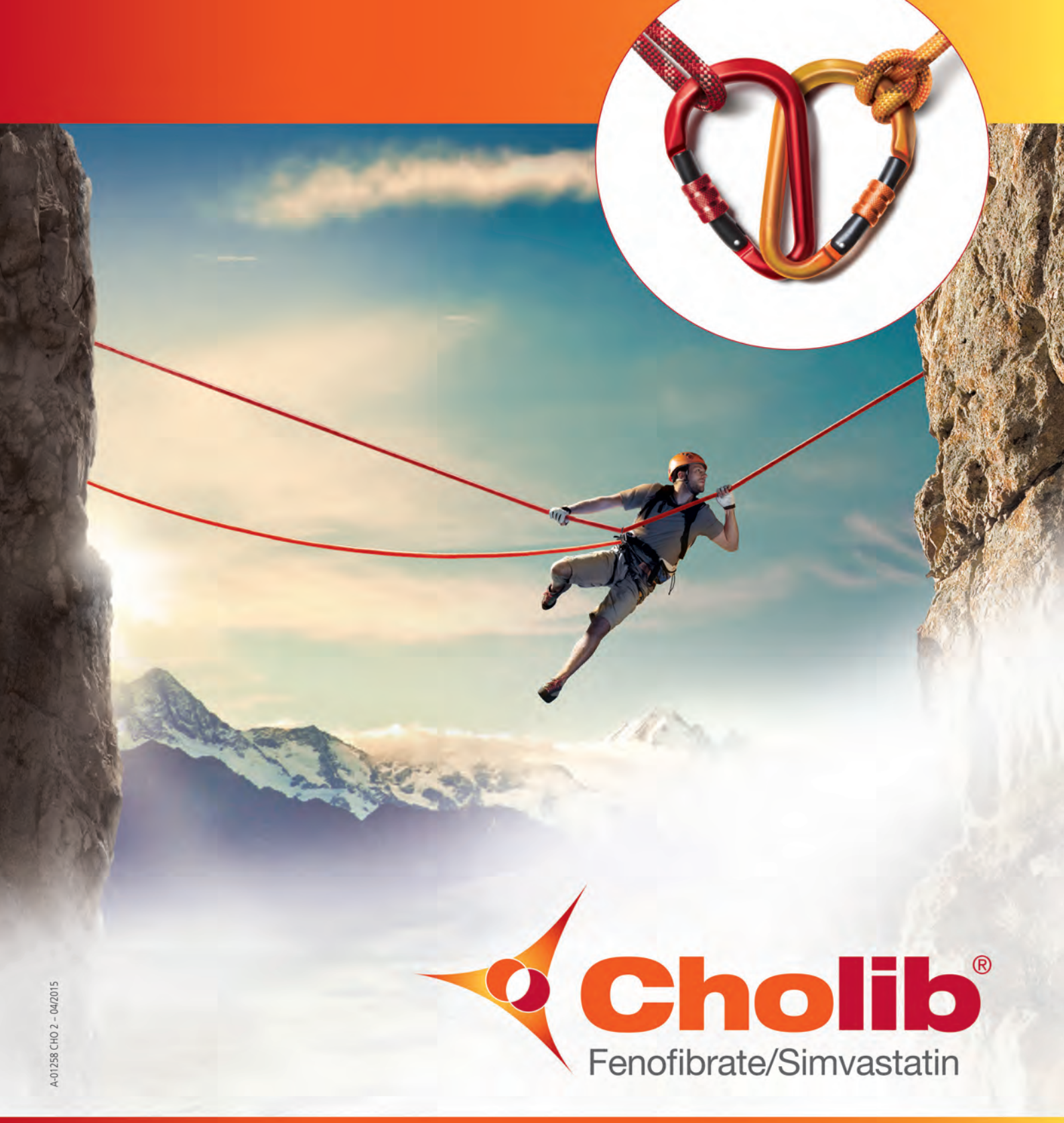
102 **PHARMA NEWS**
Ό,τι νεότερο από τη φαρμακευτική αγορά.

107 **ΣΠΑΝΙΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ**
Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ), άρθρο των κ.κ. **Δημήτριο Ζαφειρίου** – Καθηγητή Παιδιατρικής Νευρολογίας-Αναπτυξιολογίας, ΑΠΘ και **Ευθυμίας Βαργιάμη**, Επίκουρης Καθηγήτριας Παιδιατρικής Νευρολογίας, ΑΠΘ.

110 **ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ**
Νεότερες θεραπείες που προσφέρουν καθαρό δέρμα στους ασθενείς με ψωρίαση, άρθρο της κας **Ελισάβετ Λαζαρίδου**, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας, Α' Δερματολογική Κλινική, ΑΠΘ.

113 **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ**
- Θεραπείες πρώτης γραμμής στη Διαλείπουσα ΣΚΠ Φουμαρικός διμεθυλεστέρας: μηχανισμός δράσης – δεδομένα ασφάλειας, άρθρο της κας **Μαρίας - Ελευθερίας Ευαγγελοπούλου**, Επίκουρης Καθηγήτριας Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο.
- Οι θεραπευτικές εξελίξεις στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, άρθρο του κ. **Ευάγγελου Κουρεμένου**, Αναπληρωτή Διευθυντή Νευρολογικής Κλινικής, 251 ΓΝΑ.

116 **ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**
- Τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα στη θεραπεία της Πνευμονικής Υπέρτασης, αναλύει στο άρθρο του ο κ. **Παναγιώτης Καρυοφύλλης**, MD, PhD, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου.
- Άρθρο του κ. **Γεώργιου Σ. Στεργίου**, Καθηγητή Παθολογίας – Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα, για την αρτηριακή υπέρταση: μακροχρόνια συνεργασιμότητα και ρύθμιση.
- Ανοίγονται πραγματικά νέοι δρόμοι στην αντιμετώπιση των λιπιδίων μετά τη FOURIER; Άρθρο του κ. **Δημήτρη Ρίχτερ**, Διευθυντή Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών, Προέδρου ΕΕΛΙΑ.



A-01258 CHO 2 – 04/2015

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 98 91 777

Mylan

PRIX GALIEN GREECE

Ο **μοναδικός** θεσμός που

επιβραβεύει

την **φαρμακευτική**

έρευνα & καινοτομία

JP COMMUNICATIONS

www.prixgalien.gr

Η ζωή γύρω από το δέντρο

FOSTER®
Beclometasone+Formoterol

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΗ ΧΑΠ*

Ο πρώτος σταθερός συνδυασμός ICS/LABA με ένδειξη στη ΧΑΠ σε συσκευή pMDI και DPI

FOSTOT-ADV8-1-05/2017

** Για το Foster NEXThaler*

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, κατόπιν αιτήσεως.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

Κ. Καραμανλή 89, Τ.Κ.:15125, Μαρούσι, Αθήνα
Τηλέφωνο: +30 210 6179763
Fax: +30 210 6179786

www.chiesi.gr
E-mail: chiesihellas@chiesi.com

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ / ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΤΑΒΕΡΝΑΡΑΚΗΣ

Προέδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), Διευθυντής Ερευνών στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ/ΙΤΕ), Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
GALIEN SCIENTIFIC RESEARCH AWARD

> “Παρά τις αντίξοες συνθήκες που βέβαια δεν είναι μονάχα τωρινό φαινόμενο –διαχρονικά στην Ελλάδα η έρευνα δεν υποστηριζόταν όσο θα έπρεπε– υπάρχει η δυνατότητα να γίνει έρευνα με αξιώσεις, στο υψηλότερο επίπεδο, η οποία να μην έχει να ζηλέψει σε τίποτα αυτή που γίνεται σε κορυφαία Ιδρύματα του εξωτερικού. Υπάρχουν δηλαδή στην Ελλάδα αυτό που συχνά αποκαλούμε «θύλακες αριστείας», εργαστήρια και ερευνητικά κέντρα που προσφέρουν ένα διεθνώς ανταγωνιστικό ερευνητικό περιβάλλον. Ξεκινώντας από αυτό το δεδομένο, θεωρώ ότι θα πρέπει η Πολιτεία να αναγνωρίσει ως εθνική προτεραιότητα την έρευνα και να την υποστηρίξει έμπρακτα κατ’ αντιστοιχία αυτού που γίνεται σε χώρες του εξωτερικού. Η έρευνα μπορεί να αποτελέσει ουσιαστικό μοχλό για την ανάπτυξη και την οικονομική ανάκαμψη της χώρας.”

Μαρία Χατζηδάκη

Ο Υπουργός Ναυτιλίας κ. Παναγιώτης Κουρουμπλής, ο Ακαδημαϊκός και Πρόεδρος της Κριτικής Επιτροπής του Galien Scientific Research Award κ. Γεώργιος Κόλλιας και ο κ. Νεκτάριος Ταβερναράκης

Αποτελεί κίνητρο και προσωπική ικανοποίηση η αναγνώριση του ερευνητικού έργου σας από την επιστημονική κοινότητα. Πιστεύετε ότι είναι σημαντική η βράβευση σας με το Ερευνητικό Βραβείο των Prix Galien Greece 2017 στην πατρίδα σας;

Σίγουρα, πάντα αποτελεί ικανοποίηση η αναγνώριση μιας έντονης προσπάθειας, όμως δεν είναι αυτό το κίνητρο. Το κίνητρο ενός επιστήμονα είναι η περιέργεια, η χαρά της ανακάλυψης και η απόκτηση γνώσης που δεν υπήρχε πριν. Η δουλειά ενός ερευνητή είναι τις περισσότερες φορές επίπονη, όμως η ανταμοιβή που έρχεται όταν τα αποτελέσματα της έρευνας βγαίνουν στην επιφάνεια είναι το σημαντικότερο κίνητρο για να συνεχίσει κάποιος την προσπάθεια. Όταν μάλιστα η προσπάθεια αυτή αναγνωρίζεται και ευρύτερα μέσα από μια σημαντική βράβευση όπως το ερευνητικό βραβείο Prix Galien, αυτό προσδίδει ακόμα μεγαλύτερη ώθηση για τη συνέχιση της έρευνας. Προσωπικά αισθάνομαι ιδιαίτερη τιμή για την υψηλή αυτή διάκριση, ανάμεσα σε πραγματικά εξαίρετους συνυποψήφιους επιστήμονες. Πιστεύω ότι η αναγνώριση και η βράβευση Ελλήνων ερευνητών μέσα από το θεσμό των Ερευνητικών Βραβείων Prix Galien συνεισφέρει σημαντικά στην επιδίωξη και τελικά ενίσχυση της επιστημονικής αριστείας στη χώρα.

Ας γνωρίσουμε καλύτερα τον ερευνητή Νεκτάριο Ταβερναράκη. Έχω διαπιστώσει ότι πίσω από κάθε σπουδαίο ερευνητή υπάρχει μια ενδιαφέρουσα ιστορία για την πορεία του. Πάντα υπάρχει ένα ερέθισμα, ένα κίνητρο, το οικογενειακό περιβάλλον, ή ένας σπουδαίος άνθρωπος, που ενδεχομένως να τον επηρέασε. Ποια είναι η δική σας ιστορία;

Είχα την τύχη σε όλη την πορεία μου να έχω εξαιρετικούς δασκάλους στους οποίους οφείλω αυτά που έχω καταφέρει. Επίσης, οι γονείς μου χωρίς να είναι οι ίδιοι άνθρωποι των γραμμάτων –κατάγομαι από αγροτική οικογένεια– αναγνώριζαν την αξία των σπουδών και της

εκπαίδευσης και μου παρείχαν τη δυνατότητα να ακολουθήσω μια τέτοια πορεία. Πιστεύω ότι οι σημαντικότεροι παράγοντες επιτυχίας στον ακαδημαϊκό και ερευνητικό χώρο είναι ακριβώς αυτοί. Δηλαδή να δίνεται το έναυσμα της αναζήτησης, της εξερεύνησης, και να ενθαρρύνεται η περιέργεια από πολύ νωρίς. Ένα άλλο πολύ σημαντικό στοιχείο είναι, πιστεύω, οι ευκαιρίες που δίνονται για να ακολουθήσει κάποιος τα ενδιαφέροντά του και να πραγματοποιήσει τις ερευνητικές του ανησυχίες. Εγώ είχα την τύχη στην ιδιαίτερη πατρίδα μου, στο Ηράκλειο της Κρήτης να υπάρχει ένα περιβάλλον, το Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), που προσέφερε ακριβώς αυτή τη δυνατότητα. Έτσι, μετά τις προπτυχιακές μου σπουδές στο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης, όπου επίσης είχα την τύχη να έχω εμπνευσμένους καθηγητές, συνέχισα με διδακτορικές σπουδές στο Πανεπιστήμιο Κρήτης και στο ΙΤΕ. Το εξαίρετο ανθρώπινο δυναμικό και τα άρτια εξοπλισμένα εργαστήρια του IMBB, καθώς και η διεπιστημονικότητα του ΙΤΕ, δημιουργούν ένα, μοναδικό για τα ελληνικά δεδομένα, ερευνητικό περιβάλλον που επιτρέπει να κάνει κάποιος διεθνώς ανταγωνιστική ερεύνα. Οι παράγοντες αυτοί επηρέασαν καταλυτικά την πρώιμη επιστημονική μου πορεία. Στη συνέχεια μου δόθηκε η δυνατότητα να εκπαιδευτώ και να εργαστώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής όπου είχα την ευκαιρία να αποκτήσω πολύτιμη εμπειρία για την μετέπειτα ανεξάρτητη ερευνητική μου δραστηριότητα. Ο δρόμος, όπως βλέπετε, είναι μακρύς, είναι όμως κι ένα ταξίδι με συνεχείς, απρόσμενες κι ενδιαφέρουσες εξελίξεις.

Πρόσφατα, λάβατε μια σημαντική επιχορήγηση από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας (ERC). Να σημειώσουμε ότι είστε από τους λίγους επιστήμονες που έχουν πετύχει δύο επιχορηγήσεις στην Ευρώπη και ο μόνος από την Ελλάδα. Η επιχορήγηση αυτή αφορά την έρευνα σας με τίτλο: "Μοριακή Βάση των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων που σχετίζονται με τη Γήρανση". Τι νεότερο επιστημονικό δεδομένο παρουσιάζετε μέσα από αυτή την έρευνα;

Οι επιχορηγήσεις αυτές του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Έρευνας (ERC) απευθύνονται ειδικά σε καταξιωμένους διεθνώς επιστήμονες, που δραστηριοποιούνται σε οποιοδήποτε τομέα

Ο καθ. Γενετικής κ. Στυλιανός Αντωναράκης, ο κ. Νεκτάριος Ταβερναράκης και ο Ακαδημαϊκός κ. Γεώργιος Κόλλιας

της επιστήμης, με σκοπό να τους επιτρέψουν να σχεδιάσουν και να πραγματοποιήσουν πρωτοποριακά ερευνητικά προγράμματα. Πρόκειται για εξαιρετικά υψηλού επιπέδου χρηματοδότηση επιλεγμένων προτάσεων που μπορεί να φθάσει τα 3,5 εκατομμύρια ευρώ μέχρι και για 5 έτη. Η πρόσφατη χρηματοδότηση από το ERC αφορά έρευνα με στόχο την αποκάλυψη των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα η νόσος Alzheimer's και η νόσος Parkinson's. Όπως είναι γνωστό, πολλές από αυτές τις νευροεκφυλιστικές νόσους σχετίζονται άμεσα με τη γήρανση. Δηλαδή τα συμπτώματα εκδηλώνονται κυρίως σε μεγάλη ηλικία. Είναι άγνωστο με ποιο τρόπο η γήρανση επηρεάζει την εμφάνιση αυτών των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, αλλά και μια σειρά από άλλες ασθένειες των οποίων η συχνότητα εξαρτάται από την ηλικία, όπως για παράδειγμα ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικά νοσήματα όπως ο διαβήτης τύπου 2, και άλλα.

Παρόλο που η γήρανση είναι ένα από τα πιο θεμελιώδη βιολογικά φαινόμενα, το όποιο βιώνουν όλοι ανεξαιρέτως οι έμβιοι οργανισμοί, είναι ταυτόχρονα και ένα από τα λιγότερο κατανοητά. Οι παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν τη γήρανση αποτελούν ένα από τους διαρκώς αυξανόμενους παράγοντες ανθρώπινης αναπηρίας στις σύγχρονες κοινωνίες. Το ερευνητικό πρόγραμμα που εξασφάλισε χρηματοδότηση σκοπό έχει να μελετήσει ακριβώς αυτό, το πώς δηλαδή η γήρανση αυξάνει την πιθανότητα να νοσήσει

> “Η πρόσφατη χρηματοδότηση από το ERC αφορά έρευνα με στόχο την αποκάλυψη των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα η νόσος Alzheimer's και η νόσος Parkinson's”

κάποιος από τις ασθένειες αυτές. Εάν καταλάβουμε τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για αυτό, θα γίνει στη συνέχεια εφικτό να επέμβουμε έτσι ώστε να αντιμετωπίσουμε πολλές ασθένειες της τρίτης ηλικίας και να βελτιώσουμε την ποιότητα ζωής κατά την περίοδο αυτή. Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις μέρες μας εξαιτίας της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και κατά συνέπεια της αυξημένης συχνότητας των ασθενειών αυτών, οι οποίες πριν από μερικές δεκαετίες θεωρούνταν σπάνιες.

Εν μέσω μιας ολέθριας οικονομικής κρίσης βλέπουμε ερευνητές και σπου-

> “Θέλουμε δηλαδή να κάνουμε αυτό ακριβώς που σας έλεγα και πιο πριν, να δημιουργήσουμε ένα ερευνητικό περιβάλλον τέτοιο που να διευκολύνει τους ερευνητές να διεξάγουν έρευνα αιχμής σε μοντέρνες επιστημονικές κατευθύνσεις. Πετυχαίνουμε έτσι τη διατήρηση και ενίσχυση της ερευνητικής αριστείας που είναι απαραίτητη για την επιτυχία και την μακροπρόθεσμη επιβίωση του ΙΤΕ”

δαίους επιστήμονες να επιμένουν και να εμμένουν στις προσπάθειες τους για έρευνα στη χώρα μας. Πόσο δύσκολο είναι κύριε Ταβερναράκη να διεξάγετε έρευνα κάτω από αυτές τις συνθήκες;
Σίγουρα οι συνθήκες για να κάνει κάποιος έρευνα με αξιώσεις στην Ελλάδα αυτή την εποχή δεν είναι ιδανικές. Δεν πρόκειται όμως για μόνο πρόσφατο φαινόμενο. Πάντα υπήρχαν δυσκολίες για να κάνει κανείς έρευνα και αυτό γιατί, δυστυχώς, διαχρονικά ποτέ η έρευνα δεν ήταν προτεραιότητα για την Ελλάδα. Αυτό είχε, και έχει, ως συνέπεια την υποχρηματοδότηση με αποτέλεσμα να υπάρχουν μεγάλες δυσκολίες να διεξάγει κάποιος έρευνα που να είναι διεθνώς ανταγωνιστική. Όμως η αρένα της έρευνας είναι διεθνής και όχι περιορισμένη εντός των συνόρων της Ελλάδας. Για να εξασφαλίσει χρηματοδότηση από πηγές του εξωτερικού ο Έλληνας επιστήμονας θα πρέπει να ανταγωνιστεί συναδέλφους του από χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Γερμανία, η Ελβετία, η Ιαπωνία, και πολλές άλλες με μακροχρόνια και σημαντική επένδυση στην έρευνα. Επιπλέον, όταν ένας Έλληνας ερευνητής στέλνει για δημοσίευση τα αποτελέσματα μιας ερευνητικής μελέτης σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά κρίνεται με βάση τα διεθνή πρότυπα όπως και άλλοι επιστήμονες από οπουδήποτε στον κόσμο. Το γεγονός ότι παρόλα τα σημαντικά προβλήματα Έλληνες επιστήμονες οι οποίοι δραστηριοποιούνται σε ελληνικά ερευνητικά κέντρα και πανεπιστήμια πετυχαίνουν να εξασφαλίσουν εξαιρετικά ανταγωνιστικές χρηματοδοτήσεις και να δημοσιεύσουν στα καλύτερα διεθνή επιστημονικά περιοδικά με υψηλότατη απήχηση αποδεικνύει ότι είναι εφικτό να γίνει έρευνα με αξιώσεις και στην Ελλάδα.

Με τις επιστημονικές σας μελέτες, έχετε συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση των μηχανισμών νευροεκφυλισμού, μνήμης και μάθησης, καθώς και της γήρανσης. Επίσης, έχετε συνεισφέρει στην ανάπτυξη καινοτόμων πειραματικών εργαλείων και μεθόδων για τη μελέτη του νευρικού συστήματος και της βιολογίας του κυττάρου. Ύστερα από αυτές τις σπουδαίες ανακαλύψεις αισθάνεστε τη «δίψα» για έρευνα να μειώνεται. Υπάρχουν νέα πεδία τα οποία σας προκαλούν να τα εξερευνήσετε;
Θα έλεγα ότι η δίψα για την έρευνα και την ανακάλυψη όχι μόνο δε μειώνεται αλλά αυξάνεται. Για κάθε ερώτημα που καταφέρνουμε να απαντήσουμε γεννιόνται πολύ περισσότερα ερωτήματα. Μάλιστα θα έλεγα ότι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της πραγματικά παραγωγικής ερευνητικής διαδικασίας δεν είναι μόνο πόσα αποτελέσματα γεννάει αυτή αλλά, κυρίως, πόσα νέα ερωτήματα ξεπηδούν στη θέση των παλιών. Ειδικά η βιολογία της γήρανσης, αλλά και η λειτουργία του νευρικού συστήματος αποτελούν σχετικά νέα πεδία επιστημονικής ενασχόλησης με πάρα πολλές άγνωστες πτυχές. Υπάρχει επομένως εκτεταμένο και γόνιμο έδαφος για εξερεύνηση. Έχουμε πολλά ακόμα να μάθουμε μέχρι να μπορούμε να πούμε ότι έχουμε κατανοήσει το φαινόμενο της γήρανσης, ή τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Τα πεδία αυτά προσφέρουν πολλές και μεγάλες δυνατότητες κι ευκαιρίες για νέους επιστήμονες να σημειώσουν σημαντική πρόοδο και επιτεύγματα, τα οποία μπορούμε να πούμε με σιγουριά ότι θα έχουν καταλυτικές συνέπειες, αναφορικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής.

Πιστεύετε ότι η «φυγή» νέων επιστημόνων στο εξωτερικό θα επηρεάσει το ερευνητικό μέλλον στη χώρα μας. Υπάρχει τρόπος να ανακόψουμε την φυγή των νέων μας;
Με μια πρώτη ματιά η «φυγή» νέων επιστημόνων στο εξωτερικό θα μπορούσε να πει κανείς ότι προφανώς αποτελεί αρνητική εξέλιξη για το ερευνητικό μέλλον της χώρας. Όμως, κατόπιν προσεκτικότερης θεώρησης, τα πράγματα δεν είναι ακριβώς έτσι. Η μετακίνηση Ελλήνων επιστημόνων στο εξωτερικό δεν πρέπει να θεωρείται ούτε είναι κατ' ανάγκη μόνο αρνητική. Μπορεί επίσης να έχει θετικές συνέπειες για την επιστήμη στην Ελλάδα. Η «φυγή» γίνεται

ΕΝΙΣΧΥΣΤΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ
ΕΝΙΣΧΥΣΤΕ ΤΗ ΖΩΗ

Για ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
με μειωμένο κλάσμα εξώθησης,

όταν υπάρχουν συμπτώματα,

ΕΙΝΑΙ ΩΡΑ ΓΙΑ ENTRESTO[1]

Entresto™
sacubitril/valsartan

GR1703608127 ENT_ADV010_MAR_2017

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12° χλμ. Θεσσαλονίκης-Ν. Μουδανιών
57 001 Θέρμη
Τηλ.: 22310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828 812

αρνητική μόνο όταν δεν συνοδεύεται και από επιστροφή ή όταν φτάσει να γίνει ανεξέλεγκτη και μαζική. Από την άλλη πλευρά όμως, η μετακίνηση ενός επιστήμονα στο εξωτερικό προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες για επιμόρφωση, εκπαίδευση σε νέες τεχνολογίες, που δεν υπάρχουν στην Ελλάδα, και σημαντικές εμπειρίες που μπορούν να αξιοποιηθούν στο έπακρο εφόσον ο ερευνητής τελικά επιστρέψει στη χώρα. Όταν λοιπόν η «φυγή» συνοδεύεται και από αντίστοιχη επιστροφή όχι μόνο δεν είναι αρνητική αλλά θα έλεγα ότι έχει σημαντικότατες θετικές συνέπειες για την επιστημονική δραστηριότητα εντός της Ελλάδας. Στην ουσία εμπλουτίζει το ελληνικό ερευνητικό οικοσύστημα με νέες γνώσεις και εξειδικεύσεις που δεν ήταν προηγουμένως διαθέσιμες. Αυτό το «μπόλιασμα» αποτελεί στην ουσία τον πιο βασικό τρόπο εισαγωγής νέας τεχνογνωσίας αλλά και της διασύνδεσης της ελληνικής ερευνητικής κοινότητας με το παγκόσμιο επιστημονικό γίγνεσθαι.

Συμπερασματικά λοιπόν, αν μη τι άλλο, η μετακίνηση ενός επιστήμονα στο εξωτερικό είναι πολύτιμη για την εξέλιξη του ίδιου αλλά και δυνητικά για την εγχώρια επιστημονική ανάπτυξη. Το πρόβλημα επομένως δεν έγκειται στην ανακοπή της «φυγής» αλλά στη δημιουργία προϋποθέσεων και συνθηκών ώστε να υπάρχει και επιστροφή επιστημόνων από το εξωτερικό. Κάτι τέτοιο για να γίνει χρειάζεται να δημιουργήσουμε ένα κατάλληλο και ευνοϊκό περιβάλλον εντός της χώρας, το οποίο να δίνει την ευκαιρία σε επιστήμονες που θέλουν να επιστρέψουν να μπορούν να κάνουν την έρευνά τους με αξιώσεις και χωρίς περιορισμούς. Εκεί νομίζω πρέπει να επικεντρώσουμε τις προσπάθειές μας.

Το Ινστιτούτο σας αλλά και το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ) γενικότερα, όπως μαθαίνω, είναι εξοπλισμένο με την τελευταία λέξη της τεχνολογίας, προκειμένου να μπορείτε να διεξάγετε έρευνα υψηλού επιπέδου. Παρουσιάστε μας τις υποδομές του Ερευνητικού σας Κέντρου.

Το ΙΤΕ, αλλά και πιο συγκεκριμένα το Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ, φιλοδοξούσαν από την ίδρυσή τους να προσφέρουν υψηλού επιπέδου ερευνητικές υποδομές στους ερευνητές τους, ώστε να είναι εφικτό να μπορεί να πραγματοποιηθεί έρευνα αντίστοιχη εκείνης που διεξάγεται σε μεγάλα ερευνητικά κέντρα του εξωτερικού. Αυτός είναι ένας στρατηγικός στόχος που είχε τεθεί από την αρχή και που εξακολουθεί να είναι προτεραιότητα στο ΙΤΕ και στο ΙΜΒΒ. Έτσι για παράδειγμα, το ΙΜΒΒ διαθέτει εξοπλισμό τελευταίας τεχνολογίας, απαραίτητο για μελέτες Μοριακής Βιολογίας, Γενετικής, Γονιδιωματικής αλλά και Μοριακής και Κυτταρικής Απεικόνισης. Μάλιστα η Μονάδα Πολυφωτονικής Συνεστιακής Μικροσκοπίας είναι η πρώτη και μοναδική στο είδος της υποδομή στην Ελλάδα και ενσωματώνει την τελευταία λέξη της τεχνολογίας στην οπτική απεικόνιση βιολογικού υλικού. Επιτρέπει έτσι στους ερευνητές να διακρίνουν με ακρίβεια και να παρακολουθούν θεμελιώδεις βιολογικές διεργασίες βαθιά μέσα σε ζωντανά κύτταρα και οργανισμούς. Η εγκατάσταση του συστήματος κόστισε πάνω από 1,5 εκατομμύριο Ευρώ και χρηματοδοτήθηκε εξ ολοκλήρου από επιχορήγηση του ERC. Οι μοναδικές δυνατότητες του συστήματος είναι καταλυτικές για την επιτυχία καινοτόμων προσεγγίσεων σε ένα ευρύ φάσμα της βιοϊατρικής έρευνας, συμπεριλαμβανομένης της νευροβιολογίας και της βιολογίας της ανάπτυξης, καθώς και της μελέτης σοβαρών παθολογικών καταστάσεων του ανθρώπου, όπως οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ο καρκίνος και η διαδικασία της γήρανσης.

> “Εχουμε ξεκινήσει τη δημιουργία ενός Κέντρου Εξατομικευμένης Ιατρικής το οποίο θα έχει τη δυνατότητα να παρέχει διαγνωστικές υπηρεσίες τελευταίας τεχνολογίας που βασίζονται στην πλήρη ανάλυση DNA. Έτσι, ένας γιατρός μπορεί να αποφασίσει την καταλληλότερη και πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση/αγωγή για τον κάθε ασθενή. Στην ουσία, μιλάμε πλέον για εξατομικευμένη αντιμετώπιση του κάθε νοσήματος”

Άλλα Ινστιτούτα του ΙΤΕ επίσης διαθέτουν αντίστοιχου επιπέδου εξοπλισμό. Οι υποδομές αυτές, τις οποίες προσπαθούμε να βελτιώνουμε και να ανανεώνουμε συνεχώς, επιτρέπουν να κάνει κάποιος έρευνα χωρίς να έχει να ζηλέψει σε τίποτα αντίστοιχα Ινστιτούτα του εξωτερικού. Αυτό θεωρώ ότι είναι απαραίτητο προκειμένου να μπορεί το ΙΤΕ να προσελκύει εξαίρετους επιστήμονες από το εξωτερικό. Στην ουσία, να τους προσφέρει τη δυνατότητα να κάνουν στην Ελλάδα ό,τι θα έκαναν και στο εξωτερικό.

Κύριε Ταβερναράκη, πρόσφατα δημιουργήσατε τη Μονάδα ανάλυσης Αρχαίου DNA του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ) του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ) που είναι η μοναδική στην Ελλάδα και η τρίτη σε όλη την Ευρώπη. Ποιος είναι ο σκοπός της μονάδας αυτής, και τι επιδιώκετε να ανακαλύψετε;

Πρόκειται για την πρώτη Μονάδα στο είδος της στην Ελλάδα και μια από τις λίγες στην Ευρώπη. Η μονάδα αυτή έχει τη δυνατότητα ανάλυσης και ανάγνωσης του DNA που απομονώνεται από δείγματα βιολογικού υλικού που προέρχονται από ανασκαφές. Το γενετικό αυτό υλικό μπορεί να είναι ανθρώπινο, αλλά μπορεί επίσης να έχει ζωική ή φυτική προέλευση. Η ανάγνωση αυτού του DNA μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την ταυτότητα των οργανισμών από τους οποίους προέρχεται και, αν μιλάμε για ανθρώπινο DNA, μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την προέλευση του ατόμου αλλά και τα χαρακτηριστικά του. Στην ουσία, το Εργαστήριο Αρχαιογενετικής που ιδρύθηκε ανοίγει ένα νέο παράθυρο στο παρελθόν και στην ιστορία του τόπου. Μέσω των αναλύσεων αρχαίου DNA είναι δυνατόν να αποκτηθεί πληροφορία που δεν αφορά μόνο τους ανθρώπινους πληθυσμούς μιας άλλης εποχής, αλλά επίσης τη βιοποικιλότητα του παρελθόντος καθώς και τις διατροφικές συνήθειες, αλλά και τεχνολογίες σχετικές με την αγροδιατροφή που χρησιμοποιούσαν άνθρωποι σε ιστορικούς και προϊστορικούς χρόνους. Ειδικά για την Ελλάδα, όπως καταλαβαίνετε,

κινηθείτε ελεύθερα

ΣΤΟ ΝΕΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ

ο **πρώτος**
και ο **μόνος**
εγκεκριμένος
εκλεκτικός
αναστολέας **IL-17A**
στην ΑΣ και ΨΑ[1]

άμεσα και
παρατεταμένα
κλινικά οφέλη[1-4]

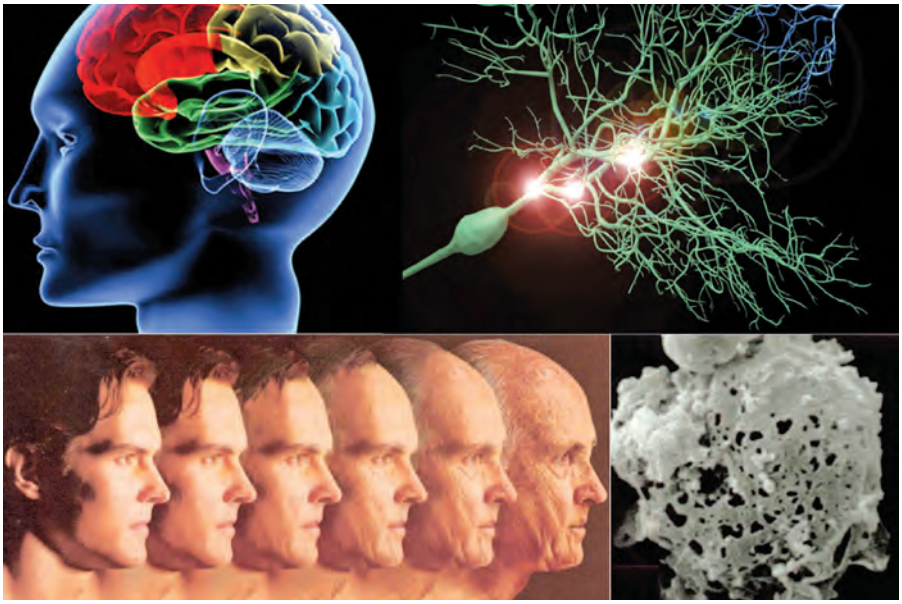
Cosentyx®
secukinumab

GR1609526449 / COS_SpA_ADV004_Sep_2016

1. Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος
2. Braun J et al, Expert Opin Biol Ther. 2016 May;16(5):711-22
3. J Rheumatol September 2016 43(9):1713-1717
4. Mease PJ et al, Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10) (abstract number 2148)

NOVARTIS

αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, με δεδομένη την πλούσια ιστορία και τον πολιτισμό της χώρας. Η μονάδα αυτή, η οποία συστήθηκε στο ΙΤΕ με τη σημαντική οικονομική συνδρομή της Περιφέρειας Κρήτης, δίνει πλέον τη δυνατότητα σε Έλληνες αρχαιολόγους αλλά και επιστήμονες στο χώρο των βιοεπιστημών να αποκτήσουν πρόσβαση σε τεχνολογίες ανάλυσης που μέχρι πρόσφατα ήταν διαθέσιμες μόνο στο εξωτερικό. Επίσης, δημιουργεί μοναδικές ευκαιρίες διεπιστημονικών προσεγγίσεων και συνεργασιών ανάμεσα σε παραδοσιακά απομακρυσμένους επιστημονικούς κλάδους. Το πάντρεμα αυτό των κλασσικών και ανθρωπιστικών επιστημών με τις θετικές επιστήμες και συγκεκριμένα τη Βιολογία μπορεί να αποτελέσει εφαλτήριο για καινοτόμες ερευνητικές δραστηριότητες. Επιπλέον, δημιουργεί ευκαιρίες για απασχόληση εξειδικευμένου επιστημονικού προσωπικού.



Μπορούν οι υποδομές του Κέντρου, και κάποιες από τις ανακαλύψεις σας, να είναι προσβάσιμες και χρηστικές για τον απλό κόσμο, η παραμένουν αυστηρά στο στενό επιστημονικό κύκλο. Για παράδειγμα, μπορεί κάποιος να μάθει χρήσιμες πληροφορίες για κάποιο χρόνιο νόσημα που έχει, ώστε να βοηθηθεί;

Η πρόθεσή μας στο ΙΤΕ είναι να δημιουργήσουμε ένα ερευνητικό περιβάλλον ανοιχτό προς την κοινωνία παρέχοντας πρόσβαση στις υποδομές μας σε όλους όσους θα ενδιαφερόντουσαν να έρθουν σε επαφή με την έρευνα και τα εργαστήρια. Μάλιστα έχουμε θεσμοθετήσει ημέρες πρόσβασης από σχολεία και άλλες ενδιαφερόμενες ομάδες που θα ήθελαν να επισκεφθούν το ίδρυμα και να ξεναγηθούν στους χώρους και τα εργαστήρια όλων των ινστιτούτων του ΙΤΕ. Επιπλέον, διοργανώνουμε ημερίδες και σεμινάρια ανοιχτά στο ευρύ κοινό. Επίσης, κάθε χρόνο την τελευταία Παρασκευή του Σεπτεμβρίου διοργανώνουμε στο Ηράκλειο τη «Βραδιά Ερευνητή». Πρόκειται για ένα ευρωπαϊκό θεσμό, που διεξάγεται ταυτόχρονα σε όλη την Ευρώπη και προσφέρει την ευκαιρία σε οποιονδήποτε να επισκεφθεί το ΙΤΕ, να μιλήσει με επιστήμονες και να παρακολουθήσει δρώμενα που αφορούν ερευνητικές δραστηριότητες και επιτεύγματα του Κέντρου. Συνολικά, κάθε χρόνο επισκέπτονται το ΙΤΕ αρκετές χιλιάδες άνθρωποι, κυρίως νέα παιδιά, μαθητές και φοιτητές. Σε ό,τι αφορά συγκεκριμένες πληροφορίες για χρόνια νοσήματα ή άλλα θέματα κοινού ενδιαφέροντος, βεβαίως υπάρχει η δυνατότητα της άμεσης επικοινωνίας με ερευνητές που ειδικεύονται στα θέματα αυτά. Σε πολλές περιπτώσεις μάλιστα οργανώνονται θεματικές ημερίδες και παρουσιάσεις που αφορούν συγκεκριμένα προβλήματα υγείας.

Τέλος, να αναφέρω ότι το ΙΤΕ με την αρχική οικονομική συνδρομή της Πανκρητικής Ένωσης Αμερικής δημιούργησε τις Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, ένα υψηλής ποιότητας εκδοτικό οίκο με εξειδίκευση στα πανεπιστημιακά συγγράμματα, στα επιστημονικά, ιστορικά, λαογραφικά και λογοτεχνικά βιβλία τα όποια προσφέρει στην επιστημονική κοινότητα, άλλα και στο ευρύτερο κοινό, έχοντας παρουσία σε όλα τα βιβλιοπωλεία, άλλα και σε φροντισμένους χώρους βιβλίου που έχουν δημιουργηθεί από το ΙΤΕ στο Ηράκλειο και την Αθήνα.

Υπάρχει κάτι που να σας φοβίζει ή να σας απογοητεύει ιδιαίτερα στη ζωή σας;

Νομίζω όλοι μας αισθανόμαστε απογοήτευση όταν, παρόλο που προσπαθούμε να πετύχουμε το καλύτερο που μπορούμε, αντιμετωπίζουμε παράλογα εμπόδια, αγκυλώσεις, και ισοπεδωτικές καταστάσεις. Δυστυχώς στην Ελλάδα αυτά ήταν και συνεχίζουν να είναι αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητας. Ειδικά ο χώρος της επιστήμης και της έρευνας είναι εξαιρετικά ευαίσθητος σε τέτοιες καταστάσεις. Η τεράστια γραφειοκρατία, το δαιδαλώδες νομικό και κανονιστικό πλαίσιο, οι καθυστερήσεις και η δυσκινησία του κρατικού μηχανισμού μπορούν κυριολεκτικά να καταπνίξουν κάθε πρωτοβουλία, να αποθαρρύνουν και να οδηγήσουν στην έξοδο ακόμα και τους ικανότερους και πιο επίμονους ερευνητές. Η επιστήμη είναι μια παγκοσμιοποιημένη ανθρωπινή δραστηριότητα, τα κριτήρια και οι απαιτήσεις είναι ίδιες παντού και κάνεις δεν περιμένει την Ελλάδα. Αν θέλουμε να μπορούμε να παρακολουθούμε τις εξελίξεις και να μην μείνουμε ανεπανόρθωτα πίσω – κάτι που θα είχε καταστροφικές συνέπειες για την κοινωνία και την οικονομία – θα πρέπει να απαλλάξουμε την έρευνα από πολλά βαρίδια. Αν μάλιστα θα θέλαμε να μην παρακολουθούμε απλώς αλλά να παίξουμε κι ενεργό ρόλο στο σύγχρονο επιστημονικό γίγνεσθαι, θα πρέπει να αλλάξουν πολλά πράγματα, γρήγορα. Δε θα τα απαριθμήσω εδώ γιατί δεν έχει σημασία, και λίγο πολύ όλοι τα αντιλαμβανόμαστε. Εξάλλου τα περισσότερα είναι απλά θέμα κοινής λογικής.

Σε πιο προσωπικό επίπεδο θα έλεγα ότι με φοβίζει η προοπτική να μην μπορώ να κάνω πράγματα που θα ήθελα να κάνω για να συνεισφέρω κι εγώ όσο μπορώ στην ανάπτυξη του χώρου της επιστημονικής έρευνας και της εκπαίδευσης. Ήδη, οι ερευνητές στη Ελλάδα αισθανόμαστε ότι κολυμπούμε ενάντια στο ρεύμα, κόντρα σε μόνιμα αντίξοες συνθήκες. Ακόμα κι έτσι όμως υπάρχουν αξιόλογα επιτεύγματα και συντελείται κάποια πρόοδος. Φοβάμαι το ενδεχόμενο ακόμα κι αυτό να μην είναι πια εφικτό.

> “Η μετακίνηση ενός επιστήμονα στο εξωτερικό είναι πολύτιμη για την εξέλιξη του ίδιου αλλά και δυνητικά για την εγχώρια επιστημονική ανάπτυξη. Το πρόβλημα επομένως δεν έγκειται στην ανακοπή της «φυγής» αλλά στη δημιουργία προϋποθέσεων και συνθηκών ώστε να υπάρχει και επιστροφή του από το εξωτερικό. Για να γίνει αυτό χρειάζεται να δημιουργήσουμε ένα κατάλληλο και ευνοϊκό περιβάλλον εντός της χώρας, που να δίνει την ευκαιρία σε επιστήμονες να μπορούν να κάνουν την έρευνά τους με αξιώσεις και χωρίς περιορισμούς. Εκεί πρέπει να επικεντρώσουμε τις προσπάθειές μας”

Ποια είναι τα σχέδια και τα όνειρά σας για το άμεσο μέλλον;

Από τη θέση του Προέδρου του Διοικητικού Συμβουλίου του ΙΤΕ θα ήθελα να συνεισφέρω κι εγώ όσο περισσότερο μπορώ στην ανάπτυξη του Ιδρύματος και στην ενίσχυση της αριστείας του. Ανάμεσα στις άμεσες προτεραιότητές μου είναι η ανανέωση και η περαιτέρω αύξηση του ερευνητικού δυναμικού όλων των Ινστιτούτων του ΙΤΕ, με νέους δυναμικούς ερευνητές, φρέσκιες ιδέες και καινοτόμες ερευνητικές δραστηριότητες. Είναι ζωτικής σημασίας και ιδιαίτερα κρίσιμο για την ανάπτυξη του ΙΤΕ να γίνει κάτι τέτοιο. Με τον τρόπο αυτό θεωρώ ότι μπορούμε συνεισφέρουμε ουσιαστικά όχι μόνο στην ανάσχεση του περίφημου “brain drain”, αλλά και στην προσέλκυση νέων επιστημόνων από το εξωτερικό. Θέλουμε δηλαδή να κάνουμε αυτό ακριβώς που σας έλεγα και πιο πριν, να δημιουργήσουμε ένα ερευνητικό περιβάλλον τέτοιο που να διευκολύνει τους ερευνητές να διεξάγουν έρευνα αιχμής σε μοντέρνες επιστημονικές κατευθύνσεις. Πετυχαίνουμε έτσι τη διατήρηση και ενίσχυση της ερευνητικής αριστείας που είναι απαραίτητη για την επιτυχία και την μακροπρόθεσμη επιβίωση του ΙΤΕ. Ειδικά για ένα ίδρυμα της περιφέρειας όπως το ΙΤΕ είναι πολύ σημαντικό να έχει τη σφραγίδα της αριστείας. Μόνο έτσι μπορεί να εξασφαλίσει την προσέλκυση των ικανότερων επιστημόνων, αλλά και την επιτυχή χρηματοδότηση από ανταγωνιστικά προγράμματα της Ελλάδας και του εξωτερικού η οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωσή του, ειδικά σε συνθήκες οικονομικής ύφεσης.

Πέρα από αυτά, ένα από τα σημαντικότερα σχέδια που έχουμε για το μέλλον είναι και η δραστηριοποίηση σε νέες ερευνητικές κατευθύνσεις που έχουν άμεση σχέση με τις κοινωνικές προκλήσεις και τις εθνικές προτεραιότητες. Έτσι, για παράδειγμα, έχουμε ήδη ξεκινήσει τη δημιουργία ενός Κέντρου Εξατομικευμένης Ιατρικής –του πρώτου στην Ελλάδα– το οποίο θα έχει τη δυνατότητα να παρέχει διαγνωστικές υπηρεσίες τελευταίας τεχνολογίας που βασίζονται στην πλήρη ανάλυση DNA. Έχοντας τη σχετική πληροφορία, ένας γιατρός μπορεί να αποφασίσει την καταλληλότερη και πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση/αγωγή για τον κάθε ασθενή. Στην ουσία, μιλάμε πλέον για εξατομικευμένη αντιμετώπιση του κάθε νοσήματος. Αυτό είναι το μέλλον της σύγχρονης ιατρικής και ήδη έχει ξεκινήσει η εφαρμογή του συστήματος αυτού σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η Βρετανία, η Ελβετία, η Γερμανία και άλλες. Στην Ελλάδα δε διαθέτουμε ακόμα αυτή τη δυνατότητα, και το Κέντρο Εξατομικευμένης Ιατρικής που προσπαθούμε να δημιουργήσουμε έρχεται να συμπληρώσει αυτό το σημαντικό κενό. Έτσι η χώρα δεν θα μείνει πίσω στον τομέα αυτό που είναι νευραλγικής σημασίας για την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Μια από τις, θα έλεγα, ωφέλιμες παράπλευρες συνέπειες του εγχειρήματος αυτού είναι και η άμεση διασύνδεση της έρευνας με την ευρύτερη κοινωνία, τις ανάγκες και τις προτεραιότητές της. Κάτι τέτοιο εντάσσεται στη γενικότερη στρατηγική του ΙΤΕ, να συνδέσει δηλαδή την έρευνα με τις επιταγές της κοινωνίας αλλά και της εθνικής οικονομίας. Σε ό,τι αφορά τις δικές μου ερευνητικές δραστηριότητες, θα ήθελα να μπορώ να συνεχίσω το ερευνητικό μου έργο όπως και κάθε άλλος ερευνητής στο ΙΤΕ. Θεωρώ ότι έτσι συνεισφέρω κι εγώ έμπρακτα το δικό μου λιθαράκι στη συνολική προσπάθεια που γίνεται από όλους για την ενίσχυση των ερευνητικών δραστηριοτήτων του Ιδρύματος, αλλά και στην εκπαίδευση της επόμενης γενιάς επιστημόνων, κάτι που είναι επίσης πολύ σημαντικό.

Κλείνοντας κύριε Ταβερναράκη, και αφού σας ευχαριστήσω θερμά για τη συνέντευξή μας, θέλω να σας ζητήσω να μας πείτε ποιο είναι το μήνυμα που θέλετε να μεταφέρουμε προς τους θεσμικούς παράγοντες της χώρας μας αναφορικά με το μέλλον του τόπου μας;

Το μήνυμα που θα ήθελα να δώσω κλείνοντας έχει ως εφαλτήριο ένα σημείο που ανάφερα και πριν: Παρά τις αντίξοες συνθήκες που βέβαια δεν είναι μονάχα τωρινό φαινόμενο –διαχρονικά στην Ελλάδα η έρευνα δεν υποστηριζόταν όσο θα έπρεπε– υπάρχει η δυνατότητα να γίνει έρευνα με αξιώσεις, στο υψηλότερο επίπεδο, η οποία να μην έχει να ζηλέψει σε τίποτα αυτή που γίνεται σε κορυφαία Ιδρύματα του εξωτερικού. Υπάρχουν δηλαδή στην Ελλάδα αυτό που συχνά αποκαλούμε «θύλακες αριστείας», εργαστήρια και ερευνητικά κέντρα που προσφέρουν ένα διεθνώς ανταγωνιστικό ερευνητικό περιβάλλον. Ξεκινώντας από αυτό το δεδομένο, θεωρώ ότι θα πρέπει η Πολιτεία να αναγνωρίσει ως εθνική προτεραιότητα την έρευνα και να την υποστηρίξει έμπρακτα κατ’ αντιστοιχία αυτού που γίνεται σε χώρες του εξωτερικού. Η έρευνα μπορεί να αποτελέσει ουσιαστικό μοχλό για την ανάπτυξη και την οικονομική ανάκαμψη της χώρας. Επίσης, μπορεί να δώσει λύση στην αντιμετώπιση του “brain drain”, αλλά και του “brain waste”, της σπατάλης δηλαδή υψηλά εξειδικευμένου επιστημονικού προσωπικού που δεν αξιοποιείται κατάλληλα. Και τα δυο έχουν εξελιχθεί σε μείζονα προβλήματα του πιο δυναμικού κομματιού της ελληνικής κοινωνίας, των νέων ανθρώπων. Η επένδυση στην έρευνα και την επιστήμη είναι επένδυση στο μέλλον. ×

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ / ΒΑΣΙΛΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
Τομεάρχης Υγείας, Βουλευτής Επικρατείας της ΝΔ

> “Οι πολίτες απαιτούν ξεκάθαρες προτάσεις, ειλικρινείς προσεγγίσεις και πάνω από όλα αλήθειες, που μόνο η ΝΔ του Κυριάκου Μητσοτάκη μπορεί να δώσει. Η ΝΔ προετοιμάζεται να παρουσιάσει ένα πλήρες σχέδιο κυβερνητικού προγράμματος για την Υγεία, το οποίο θα δημοσιοποιηθεί άμεσα.”

Μαρία Χατζηδάκη

Ποια πιστεύετε ότι είναι τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο χώρος της υγείας τα τελευταία χρόνια;

Δυστυχώς, η περίοδος των μνημονίων ρίχνει βαριά τη σκιά της και στον ευαίσθητο χώρο της υγείας. Οι συνέπειες που βιώνει η Ελλάδα τα δυόμιση χρόνια διακυβέρνησης από τη δήθεν αριστερή κυβέρνηση ΣΥΡΙΖΑ - ΑΝΕΛ είναι δραματικές. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το τέταρτο μνημόνιο που φέρει την υπογραφή της συγκεκριμένης κυβέρνησης. Ένα μνημόνιο αχρείαστο, με πολύ σκληρά μέτρα, και χωρίς χρηματοδότηση, που ο κ. Τσίπρας ψήφισε με στόχο τη ρύθμιση του χρέους - μία ρύθμιση η οποία δεν έγινε ποτέ.
Από την λαίλαπα της κυβερνητικής ανευθυνότητας δεν έχει ξέφυγε ούτε ο τομέας της υγείας. Διάλυση στο δημόσιο σύστημα υγείας, ανυπαρξία πρωτοβάθμιας φροντίδας, διοικήσεις νοσοκομείων σε ρόλο παρατηρητή, απίστευτη ταλαιπωρία των πολιτών και απίθανες μεγαλοστομίες εκ μέρους της ηγεσίας του υπουργείου Υγείας συνθέτουν το απαράδεκτο σκηνικό στην δημόσια υγεία που θυμίζει πλέον τριτοκοσμικό κράτος, δυσφημώντας κράτος και πολίτες.

Αποτελεί μοχλό ανάπτυξης για την χώρα μας ο τομέας της υγείας;

Η απάντηση είναι θετική, απλή και ξεκάθαρη. Γι’ αυτό χρειάζεται υποστήριξη του τουρισμού υγείας, καθώς και της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας, έτσι ώστε η υγεία να αποτελέσει έναν διακριτό πυλώνα στην ανάπτυξη της χώρας. Σας επισημαίνω ότι, μετά από 7 χρόνια μνημονίων, η συνολική δαπάνη υγείας για το 2017 αγγίζει τα 17 δις ευρώ. Καταλαβαίνετε, λοιπόν, ότι μιλάμε για τη μεγαλύτερη οικονομική δραστηριότητα της χώρας.

Πιστεύετε ότι προχώρησε η κυβέρνηση τις λεγόμενες «βαθιές μεταρρυθμίσεις» στην υγεία;

Η συγκεκριμένη κυβέρνηση θα μείνει στην ιστορία για την απραξία, αλλά και για την απίστευτη ανικανότητά της στο να διαχειρίζεται την καθημερινότητα. Δυόμιση χρόνια δεν υπήρξε καμία κίνηση προς την βελτίωση των χρόνιων προβλημάτων της υγείας. Μόνο λόγια, επικοινωνιακού τύπου πρωτοβουλίες, και στο τέλος «το τίποτα». Η ΝΔ δεν υπόσχεται θαύματα από την μία ημέρα στην άλλη. Δεσμευόμαστε όμως για την προώθηση μεταρρυθμίσεων που θα συμβάλλουν στην καλύτερη οργάνωση και λειτουργία του ευαίσθητου αυτού τομέα, και κυρίως στην αναβάθμιση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας στους πολίτες και την υγειονομική φροντίδα της κάθε ελληνικής οικογένειας.

Πρέπει ο τομέας υγείας να λειτουργήσει απερίσπαστος από τις εκάστοτε πολιτικές ηγεσίες των κυβερνήσεων;

Ο τομέας της υγείας είναι από τη φύση του ευαίσθητος και εξαιρετικά σημαντικός, αφού έχει να κάνει με ανθρώπινες ζωές. Απαιτείται σχέδιο, θέληση για μεταρρυθμίσεις και όραμα. Αν μία πολιτική ηγεσία δε τα διαθέτει, πρέπει να μένει καλύτερα μακριά.

Γιατί, κατά την άποψή σας, το Εθνικό Σύστημα Υγείας, έτσι όπως έχει διαμορφωθεί, δεν λειτουργεί για τον άρρωστο αλλά για τους εκάστοτε πολιτικούς παράγοντες;

Η στρεβλή λειτουργία αποτελεί δυστυχώς συνέπεια κακών χειρισμών πολλών ετών.

Το άσχημο είναι ότι η σημερινή κυβέρνηση ΣΥΡΙΖΑ - ΑΝΕΛ άφησε στην μοίρα του το σύστημα υγείας, αφού ασχολείται καθημερινά με όλα τα υπόλοιπα εκτός από αυτά που πρέπει. Έχουμε άλλωστε γίνει μάρτυρες πολλών «διαδικτυακών» παρεμβάσεων της ηγεσίας του υπουργείου Υγείας, η οποία, αντί να έχει ως πρώτιστο μέλημά της να λύσει τα τεράστια προβλήματα των δομών υγείας, ενδιαφέρεται να «σερφάρει» και να σχολιάζει την πολιτική ζωή της χώρας. Δεν έχουμε ανάγκη από σχολιαστές αλλά από ανθρώπους που θα λύνουν προβλήματα. Εμείς θα τοποθετήσουμε τους συλλόγους των ασθενών στην θέση που τους αναλογεί, δηλαδή του πρωταγωνιστή και της κεντρικής αναφοράς στην λήψη των αποφάσεων για τα ζητήματα υγείας. Ήδη έχουμε ξεκινήσει κύκλους επαφών με εκπροσώπους των ασθενών με διαβήτη και νεοπλασματικές νόσους, έτσι ώστε να έχουμε και την δική τους οπτική στην διαμόρφωση του κυβερνητικού προγράμματός μας.

Πρέπει, κατά την άποψη σας, να δοθεί βάρος στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Γιατί παραμένει νοσοκομειοκεντρικά προσανατολισμένο το σύστημα υγείας στη χώρα μας;

Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας αποτελεί για τη Ν.Δ. ένα από τους κύριους στόχους της μεταρρύθμισης στο χώρο της Υγείας, καθότι θα φέρει τον πολίτη στο κέντρο των αποφάσεων και εξελίξεων, με βασικό κριτήριο την παροχή στο άτομο και την οικογένεια των παροχών Υγείας που αρμόζουν σε ευρωπαίο πολίτη του 21ου αιώνα. Κεντρικό ρόλο στην πολιτική της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα παίξει ο γιατρός της οικογένειας. Η ΝΔ, μακριά από ιδεοληψίες και λαϊκίστικες συμπεριφορές, επεξεργάζεται συγκεκριμένα μέτρα για την ολοκλήρωση της μεταρρύθμισης στην πρωτοβάθμια υγεία με την σύμπραξη του δημόσιου και ιδιωτικού τομέα ώστε να υπάρξει άμεση κάλυψη των αναγκών σε προσωπικό και δομές, με στόχο την αποσυμφόρηση των νοσοκομειακών μονάδων. Δυστυχώς, μέχρι τώρα η πρωτοβάθμια υγεία εξαγγέλθηκε πολλές φορές αλλά έμεινε στα χαρτιά, γιατί ίσως δεν είναι και πολύ ψηφοθηρική και δεν έχει πολλές κορδέλες για κόψιμο.

Γιατί υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση και ταλαιπωρία των ασθενών στα νοσοκομεία. Πιστεύετε ότι, κατά κύριο λόγο, λείπει η οργάνωση σε αυτά;

Προφανώς και ζητούμενο είναι η οργάνωση. Αν πιστεύει κάποιος ότι οι γιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό είναι εκείνοι που ευθύνονται, τότε δεν έχει ιδέα από το τί πραγματικά συμβαίνει στα δημόσια νοσοκομεία. Εμείς, ως Τομέας Υγείας, έχουμε ήδη επισκεφτεί πάνω από 50 νοσοκομεία και δεκάδες δομές πρωτοβάθμιας υγείας σ' όλη τη χώρα και έχουμε πλέον από πρώτο χέρι την εικόνα του συστήματος υγείας στη χώρα.
Εμείς θα επικεντρωθούμε στην αλλαγή του τρόπου διοίκησης των νοσοκομείων.
Η εφαρμογή ενός αποκεντρωμένου περιφερειακού συστήματος διοίκησης και λειτουργίας των νοσοκομειακών μονάδων θα αποτελέσει τη βάση για περαιτέρω αποτελεσματικότητα στην απόδοση των νοσοκομειακών μονάδων της χώρας.
Στο πλαίσιο της μεταρρύθμισης της ΠΦΥ πρωτεύοντα ρόλο έχει για εμάς η ανάπτυξη Δικτύου Διαχείρισης Χρόνιων Νοσημάτων με επίκεντρο πάντοτε τον ιατρό της οικογένειας. Το Δίκτυο αυτό θα έχει ένα σύνθετο ρόλο αναφορικά τόσο με την φροντίδα εντός των δομών, όσο και την φροντίδα ασθενών ενταγμένων στην κοινότητα.

> «Η απάντηση είναι θετική, απλή και ξεκάθαρη. Γι' αυτό χρειάζεται υποστήριξη του τουρισμού υγείας, καθώς και της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας, έτσι ώστε η υγεία να αποτελέσει έναν διακριτό πυλώνα στην ανάπτυξη της χώρας. Σας επισημαίνω ότι, μετά από 7 χρόνια μνημονίων, η συνολική δαπάνη υγείας για το 2017 αγγίζει τα 17 δις ευρώ. Καταλαβαίνετε, λοιπόν, ότι μιλάμε για τη μεγαλύτερη οικονομική δραστηριότητα της χώρας»

> “Η συγκεκριμένη κυβέρνηση θα μείνει στην ιστορία για την απραξία, αλλά και για την απίστευτη ανικανότητά της στο να διαχειρίζεται την καθημερινότητα. Δυόμισι χρόνια δεν υπήρξε καμία κίνηση προς την βελτίωση των χρόνιων προβλημάτων της υγείας. Μόνο λόγια, επικοινωνιακού τύπου πρωτοβουλίες, και στο τέλος «το τίποτα». Η ΝΔ δεν υπόσχεται θαύματα από την μία ημέρα στην άλλη. Δεσμευόμαστε όμως για την προώθηση μεταρρυθμίσεων που θα συμβάλλουν στην καλύτερη οργάνωση και λειτουργία του ευαίσθητου αυτού τομέα, και κυρίως στην αναβάθμιση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας στους πολίτες και την υγειονομική φροντίδα της κάθε ελληνικής οικογένειας”

Επιπλέον, η δημιουργία ενός νέου και άρτιου Υγειονομικού Χάρτη Αναγκών, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ιδιομορφίες του Ελλαδικού χώρου (πχ νησιωτικότητα, ορεινοί όγκοι και τοπικές υγειονομικές ανάγκες) με σκοπό την υλοποίηση προγραμμάτων προληπτικής ιατρικής και προαγωγής υγείας καθώς και ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς θα συμβάλουν στην άμεση, γρήγορη και χαμηλού κόστους εξυπηρέτηση των πολιτών.

Ποιο είναι το πρόγραμμα και οι προτάσεις της ΝΔ για την αναβάθμιση του Εθνικού Συστήματος Υγείας στη χώρα μας;

Το τεράστιο κενό που έχει δημιουργήσει η κυβέρνηση στο χώρο της υγείας θα το καλύψει η αξιωματική αντιπολίτευση, που σύντομα θα κληθεί να αναλάβει τις τύχες του τόπου. Το μήνυμα που στέλνει η ΝΔ στους πολίτες είναι ένα: Η ανοχή της σε αυτή την επικίνδυνη ηγεσία του υπουργείου Υγείας έχει τελειώσει.
Οι πολίτες απαιτούν ξεκάθαρες προτάσεις, ειλικρινείς προσεγγίσεις και πάνω από όλα αλήθειες, που μόνο η ΝΔ του Κυριάκου Μητσοτάκη μπορεί να δώσει.. Η ΝΔ προετοιμάζεται να παρουσιάσει ένα πλήρες σχέδιο κυβερνητικού προγράμματος για την Υγεία, το οποίο θα δημοσιοποιηθεί άμεσα. Ο οδικός χάρτης της ΝΔ για το Νέο Σύστημα Υγείας στην χώρα μπορεί να στηριχθεί στα εξής δέκα βήματα:

1. Εθνικό Σύστημα Πρωτοβάθμιας Υγείας - Έμφαση στην προαγωγή και την πρόληψη υγείας για την ελληνική οικογένεια.
2. Ολοκληρωμένες πολιτικές για τους χρόνια πάσχοντες.
3. Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση - Διαφάνεια, λογοδοσία και αποτελεσματικότητα του Εθνικού Συστήματος Υγείας.
4. Αποκεντρωμένο Περιφερειακό σύστημα διοικήσεως των Νοσοκομείων – Δημιουργία Αυτόνομων ΤΕΠ. Ένα νέο μοντέλο Διοίκησης.
5. Μεταρρύθμιση στον Ε.Ο.Π.Υ.Υ - Προσβασιμότητα σε όλους και βιώσιμη χρηματοδότηση του συστήματος υγείας.
6. Μεταρρύθμιση Ψυχικής Υγείας - Κανένας άνθρωπος στο περιθώριο.
7. Μεταρρύθμιση Νοσηλευτικής Υπηρεσίας - Ανάδειξη και κατοχύρωση του ρόλου όλων των επαγγελματιών υγείας.
8. Νέα πολιτική για το φάρμακο - Ισχυρή ελληνική βιομηχανία - Καινοτόμο φάρμακο για όλους.
9. Ιατρικός τουρισμός - Η υγεία ως μοχλός ανάπτυξης της ελληνικής οικονομίας.
10. Νέες Πολιτικές Δημόσιας Υγείας - Η υγεία ως δημόσιο αγαθό για όλους τους Έλληνες.

Πόσο διατεθειμένοι είστε να «χτυπηθείτε» με τα κακώς κείμενα του συστήματος υγείας στη χώρα μας και να αλλάξετε ουσιαστικά την εικόνα στη λειτουργία του χώρου της υγείας;

Στις δύσκολες μέρες που ζούμε δε χρειάζονται μεγάλα λόγια και παχιές υποσχέσεις. Η ΝΔ με τον Κυριάκο Μητσοτάκη θέλει να κάνει μία «Συμφωνία Αλήθειας» με τους πολίτες που τόσο έχουν ταλαιπωρηθεί από την ανίκανη, ιδεοληπτική και αλαζονική κυβέρνηση ΣΥΡΙΖΑ - ΑΝΕΛ. Δε θα ακούσετε από εμάς πράγματα που δε θα μπορέσουμε να κάνουμε. Θα πούμε αλήθειες και μετρημένες κουβέντες. Είμαστε διατεθειμένοι να κάνουμε πολλά, αλλά θα τα δείτε στην πράξη. Οι πολίτες κουράστηκαν. Εμείς ένα μόνο λέμε: Έχουμε και το σχέδιο και τη διάθεση να κάνουμε ρήξεις προς όφελος του πολίτη. ×

MERCK

Πότε θα μπορέσουμε να χτυπήσουμε την Πολλαπλή Σκλήρυνση στα θεμέλια της;

ΕΙΝΑΙ ΚΑΙΡΟΣ ΝΑ ΜΙΛΗΣΟΥΜΕ

...για το ρόλο των Β και Τ λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια και το ΚΝΣ

Join the conversation at www.timetotalkaboutms.com

ELCY/NPR/0317/0005

3η Τελετή Απονομής PRIX GALIEN GREECE 2017 ΑΘΗΝΑ

Μέσα από μία λαμπρή τελετή, που πραγματοποιήθηκε την 1η Απριλίου στο Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, τα διεθνούς φήμης φαρμακευτικά βραβεία Prix Galien, τίμησαν και αναγνώρισαν την φαρμακευτική έρευνα και καινοτομία, καταδεικνύοντας για ακόμη μια φορά τον σπουδαίο τους ρόλο.

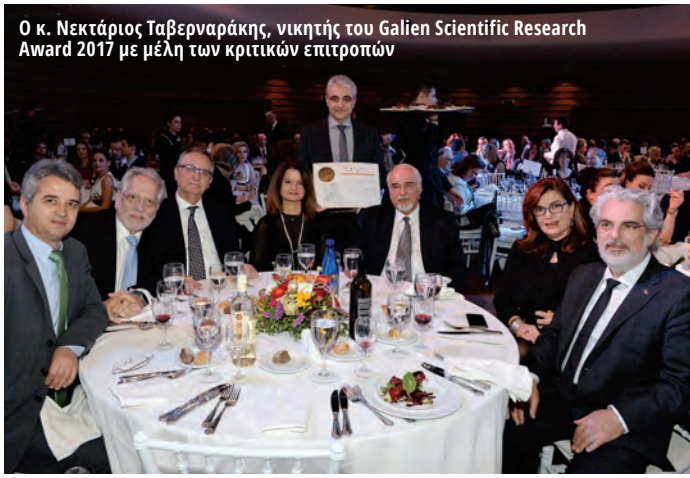
PRIX GALIEN GREECE

Ο **μοναδικός** θεσμός που
επιβραβεύει
την **φαρμακευτική**
έρευνα & καινοτομία

JP COMMUNICATIONS

www.prixgalien.gr

Ο Τομεάρχης Εξωτερικών της Ν.Δ., κ. Γιώργος Κουμουτσάκος, ο Prix Galien Greece Coordinator, κ. Μανώλης Πατέστος και η Τομεάρχης Υγείας της Δημοκρατικής Συμπαράταξης, κα Εύη Χριστοφιλοπούλου



Ο κ. Νεκτάριος Ταβερναράκης, νικητής του Galien Scientific Research Award 2017 με μέλη των κριτικών επιτροπών

Η κα Τζένη Περγιαλιώτου με την Α.Ε. τον Πρέσβη των ΗΠΑ κ. Geoffrey Pyatt

Ο π. Πρωθυπουργός κ. Α. Σαμαράς, η κα Αλίκη Περρωτή, η κα Ελένη Σαμαρά, ο κ. Seth Frank και η κα Τζένη Περγιαλιώτου

Η Πρόεδρος των Prix Galien Greece κα Τζένη Περγιαλιώτου υποδέχεται την Α.Ε. τον Πρόεδρο της Δημοκρατίας κύριο Προκόπιο Παυλόπουλο

Η Α.Ε. ο Πρέσβης των ΗΠΑ κ. Geoffrey Pyatt, η κα Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη και η κα Φωτεινή Λιβανού

Η π. Επίτροπος της ΕΕ και Πρόεδρος του Δικτύου για τη Μεταρρύθμιση, κα Άννα Διαμαντοπούλου με την Πρόεδρο των Prix Galien Greece

Ο Υπουργός Ναυτιλίας
κ. Παναγιώτης Κουρουμπλής
με την κα Τζένη
Περγιαλιώτου

Ο Πρόεδρος του ΣΦΕΕ κ. Πασχάλης Αποστολίδης, η επ. καθ. Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας κα Μαρία Μοσχόβη και ο καθ. Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Αριστείδης Αντσακλής

Η κα Αλίκη Περρωτή περιστοιχισμένη
από εκπροσώπους των τριών όπλων
με επικεφαλής τον αρχηγό ΓΕΣ, Αντιστράτηγο
κ. Αλκιβιάδη Στεφανή

Ο Αντιπρόεδρος της Ν.Δ. κ. Κωστής Χατζηδάκης

Ο μουσικοσυνθέτης
κ. Μίμης Πλέσσας
με την συνοδό του

Ο π. Πρωθυπουργός κ. Α. Σαμαράς
με τον κ. Βασίλη Κοντοζαμάνη,
π. Γ.Γ. Υπουργείου Υγείας

Ο Πρόεδρος του Galien Foundation USA κ. Bruno Cohen
με τους Προέδρους των Prix Galien Πολωνίας, Ρωσίας και Ολλανδίας

Ο καθ. Καρδιοχειρουργικής κ. Αυξέντιος Καλαγκός, η Πρέσβυς Καλής θελήσεως της UNESCO κα Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη, βραβευθέντες με το Pro Bono Humanum Award 2015 και 2013 αντίστοιχα, η κα Αλίκη Περρωτή και ο κ. Seth Frank

Η κα Αλίκη Περρωτή με τον Α.Ε. τον Πρόεδρο της Δημοκρατίας κύριο Προκόπιο Παυλόπουλο και την Πρόεδρο των Prix Galien Greece κα Τζένη Περγιαλιώτου

Η κα Αλίκη Περρωτή με την Α.Ε. τον Πρέσβη των ΗΠΑ κ. Geoffrey Pyatt και την σύζυγό του

Αλίκη Περρωτή

Συγκινητική στιγμή της βραδιάς ήταν η απονομή του Ανθρωπιστικού Βραβείου «Pro Bono Humanum», το οποίο απονεμήθηκε φέτος από την Α.Ε. τον Πρόεδρο της Δημοκρατίας κύριο Προκόπιο Παυλόπουλο στην «μεγάλη» Ελληνίδα ευεργέτιδα κα Αλίκη Περρωτή, για τη σημαντική συνεισφορά της στο χώρο της Υγείας, της Παιδείας και της Κοινωνικής Ιατρικής στην Ελλάδα και το εξωτερικό.

Η κα Αλίκη Περρωτή στη μνήμη των γονιών της δώρισε ένα τεράστιο ποσό της περιουσίας της για την ανέγερση του «Κωνσταντοπούλειου» Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας και τον εξοπλισμό του με υπερσύγχρονα διαγνωστικά μηχανήματα, νέες πτέρυγες και χειρουργικά τμήματα, ενώ στο Κέντρο Καινοτόμου Ιατρικής στο John Hopkins της Βαλτιμόρης, ίδρυσε την έδρα «Αλίκη Περρωτή», η οποία έχει ως στόχο την ανάδειξη καινοτόμων μεθόδων στην περίθαλψη των ασθενών και στην ιατρική έρευνα.

Παραλαμβάνοντας το βραβείο της η κα Αλίκη Περρωτή ανάφερε μεταξύ άλλων: «Με μεγάλη συγκίνηση και αίσθημα ευθύνης παραλαμβάνω σήμερα το βραβείο Pro Bono Humanum. Στη μακροχρόνια ενασχόληση μου με αυτόν τον τομέα επιδίωξα επίμονα να μείνω μακριά από τα φώτα της δημοσιότητας. Η μοναδική μου ανταμοιβή ήταν να βλέπω τις ζωές των συνανθρώπων μου να μεταμορφώνονται μέσα από προηγμένες υπηρεσίες υγείας. Ο πρωταγωνιστής στο μυαλό μου ήταν και θα είναι πάντα ο ασθενής. Ο συνάνθρωπός μας που στις πιο ευάλωτες στιγμές του εναποθέτει τις ελπίδες του στο σύστημα υγείας. Σε στιγμές δύσκολες, οπού η πίστη μας δοκιμάζεται και οι οικονομικές δυνατότητες μεγάλων κοινωνικών στρωμάτων είναι περιορισμένες είναι εύκολο να κρυφτούμε πίσω από τα προσωπικά μας προβλήματα και να ξεχάσουμε ότι οποιαδήποτε συνεισφορά, όσο μικρή για εμάς, μπορεί να μεταμορφώσει τη ζωή των συνάνθρωπών μας. Ένα πιάτο ζεστό φαΐ, ένα χαμόγελο, μια αγκαλιά θα κάνουν την Ελλάδα μας, που δοκιμάζεται, έναν καλύτερο τόπο. Το βραβείο Pro Bono Humanum με τιμά βαθύτατα. Το αφιερώνω στους αγαπημένους μου γονείς, Θεόδωρο και Μαρούλα Κωνσταντοπούλου, που με μεγάλωσαν με στοργή και αγνές ανθρωπιστικές αξίες και σίγουρα με κοιτούν συγκινημένοι από ψηλά».

Η κα Αλίκη Περρωτή με τον Αρχηγό ΓΕΣ, Αντιστράτηγο κ. Αλκιβιάδη Στεφανή

Η εγγονή της Αλίκης Περρωτή, κα Θεοδώρα Βαλεντή και τα δισέγγονά της

Ο Υπουργός Ναυτιλίας κ. Παναγιώτης Κουρουμπλής, ο Ακαδημαϊκός και Πρόεδρος της Κριτικής Επιτροπής του Galien Scientific Research Award κ. Γεώργιος Κόλλιας και ο κ. Νεκτάριος Ταβερναράκης

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
GALIEN SCIENTIFIC RESEARCH AWARD

Νεκτάριος Ταβερναράκης

Το Galien Scientific Research Award απονεμήθηκε στον Νεκτάριο Ταβερναράκη, Πρόεδρο του Διοικητικού Συμβουλίου στο Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Διευθυντή Ερευνών στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας, καθηγητή της Ιατρικής Σχολής στο Πανεπιστήμιο της Κρήτης, για το σπουδαίο ερευνητικό του έργο στην Ελλάδα.

Παραλαμβάνοντας το βραβείο του ο κ. Ταβερναράκης ευχαρίστησε τους δασκάλους τους και μέντορές του και τόνισε ότι «είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσουν οι Έλληνες ερευνητές το σημαντικό έργο που επιτελούν και να μην εγκαταλείπουν την προσπάθεια παρά τις αντίξοες συνθήκες που συναντούν στη χώρα μας».

Το συγκεκριμένο βραβείο προλόγισε ο κ. Matti Arvela, General Manager Amgen Hellas, Greece & Cyprus, αιτιολογώντας απόλυτα τη συγκεκριμένη απόφαση της εταιρίας του: "Η Amgen, πρωτοπόρος στο χώρο της βιοτεχνολογίας και της έρευνας από το 1980, στηρίζει το θεσμό των Prix Galien από την πρώτη του κιόλας άφιξη στη Ελλάδα, κατανοώντας την ζωτικής σημασίας ανάγκη να επενδύσει η χώρα στην αναγνώριση της φαρμακευτικής καινοτομίας. Αναδεικνύοντας την αξία της καινοτομίας, ο θεσμός των Prix Galien συμβάλλει στο διάλογο για τη διαμόρφωση ενός σύγχρονου θεσμικού πλαισίου, το οποίο θα ευνοεί τη διενέργεια της φαρμακευτικής έρευνας και θα διασφαλίζει την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες. Υπό το πρίσμα αυτό, είμαστε υπερήφανοι για την απονομή του Galien Scientific Research Award που αναγνωρίζει και επιβραβεύει Έλληνες ερευνητές που έχουν συμβάλει σημαντικά στην έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων ιδεών, προϊόντων ή μεθόδων για τη διάγνωση ή τη θεραπεία προς όφελος των ασθενών».

Η Ολυμπιονίκης κα Άννα Κορακάκη, η κα Κατερίνα Αθανασιάδου, η κα Τζένη Περγιαλιώτου και η κα Σία Κοσιώνη

Κατερίνα Αθανασιάδου

Προκειμένου να αποδείξει έμπρακτα την άρρηκτη σχέση των καινοτόμων φαρμάκων με την ίδια τη ζωή, η κα Περγιαλιώτου απένειμε έπαινο τιμής στην Κατερίνα Αθανασιάδου, ένα νέο κορίτσι από τη Θεσσαλονίκη, που με τη δύναμη ψυχής της και την πολύτιμη συνδρομή των καινοτόμων θεραπειών κέρδισε μια δεύτερη ευκαιρία στη ζωή.

Τον τιμητικό έπαινο παρέδωσε στην Κατερίνα Αθανασιάδου η Ολυμπιονίκης και Παγκόσμια Πρωταθλήτρια Σκοποβολής, κα **Άννα Κορακάκη.**

Ο αν. καθ. Πολιτικής Υγείας, κ. Κυριάκος Σουλιώτης, η Υπεύθυνη Δημοσίων Σχέσεων της ΠΟΣΣΑΣΔΙΑ, κα Μαρία Τριανταφύλλου, η Αντιπρόεδρος Α' ΔΣ της ΠΟΣΣΑΣΔΙΑ κα Γκόλφω Γεμιστού, η Τομεάρχης Υγείας της Δημοκρατικής Συμπαράταξης, κα Εύη Χριστοφιλοπούλου, ο Τομεάρχης Υγείας της Ν.Δ. κ. Βασίλης Οικονόμου, η Πρόεδρος του ΣΑμΣΚΠ κα Βάσω Μαράκα και ο Ογκολόγος-Παθολόγος κ. Πάρις Κοσμίδης

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΝΙΚΗΤΗΣ PATIENT INITIATIVE AWARD

Η Υπεύθυνη Δημοσίων Σχέσεων της ΠΟΣΣΑΣΔΙΑ, κα Μαρία Τριανταφύλλου, η Αντιπρόεδρος Α' ΔΣ της ΠΟΣΣΑΣΔΙΑ κα Γκόλφω Γεμιστού, η κα Τζένη Περγιαλιώτου, η Πρόεδρος του ΣΑμΣΚΠ κα Βάσω Μαράκα και η δημοσιογράφος κα Σία Κοσιώνη

Η κα Αλίκη Περρωτή περιστοιχισμένη από μέλη συλλόγων ασθενών

Σημαντική στιγμή της βραδιάς ήταν η απονομή του βραβείου Patient Initiative Award. Το βραβείο αυτό ως στόχο του έχει να ενδυναμώσει την αναγνωρισιμότητα των συλλόγων ασθενών, αλλά και να τους παρακινήσει ώστε να αυξήσουν τις δραστηριότητες τους, εξασφαλίζοντας την καλύτερη δυνατή πρόσβαση των ασθενών τόσο στην ενημέρωση όσο και στις παροχές υγείας.

Στη διαδικασία αξιολόγησης για το βραβείο Patient Initiative Award συμμετείχαν **τριάντα δύο (32) σύλλογοι ασθενών απ' όλη την Ελλάδα**.

Νικητές του βραβείου Patient Initiative Award είναι οι εξής: **1) Πανελλήνια Ομοσπονδία Σωματείων - Συλλόγων Ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη (Π.Ο.Σ.Σ.Α.Σ.ΔΙΑ.)**

2) Σύλλογος Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΑμΣΚ).

Οι νικητές του βραβείου πέρα από το μετάλλιο των Prix Galien θα μοιραστούν και το ποσό των 10.000 € ως δωρεά από τη διοργάνωση των βραβείων υπέρ της λειτουργίας του συλλόγου τους.

Η κα Agata Jakoncic, Διευθύνουσα Σύμβουλος της MSD για την Ελλάδα, Κύπρο και Μάλτα, στο χαιρετισμό της πριν την απονομή του Βραβείου Συλλόγων Ασθενών «Patient Initiative Award» αναφέρθηκε εκτενώς στη σημασία συμμετοχής των ασθενών σε όλα τα στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης και αξιοποίησης των θεραπειών.

Όπως επεσήμανε, αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος, για να αποκτήσουν οι ασθενείς το ρόλο που τους αναλογεί, θα πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων για τον καθορισμό των υγειονομικών προτεραιοτήτων αλλά και της στόχευσης των προγραμμάτων έρευνας και ανάπτυξης, ενώ θα πρέπει απαραίτητα να αξιοποιείται η άποψή τους σε θέματα αποτελεσματικότητας και αξίας των φαρμάκων καθώς και συμμόρφωσης των ασθενών.

«Πρωτοβουλίες, λοιπόν που αναδεικνύουν και επιβραβεύουν την συνεισφορά των Συλλόγων Ασθενών συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση και αν μη τι άλλο είναι αξιέπαινες», σχολίασε η κ. Jakoncic.

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ

ΧΡΥΣΟΙ ΧΟΡΗΓΟΙ

ΑΡΓΥΡΟΙ ΧΟΡΗΓΟΙ

ΑΠΛΟΣ ΧΟΡΗΓΟΣ

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΕΣ PATIENT INITIATIVE AWARD

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΕΣ GALIEN SCIENTIFIC RESEARCH AWARD

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΧΟΡΗΓΟΣ ΦΙΛΟΞΕΝΙΑΣ

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

ΧΟΡΗΓΟΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Ο καθ. Ιατρικής Μοριακής Γενετικής κ. Νίκος Μοσχονάς, η κα Έλενα Χουλιάρα και ο καθ. Παιδιατρικής κ. Γεώργιος Χρούσος

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

AstraZeneca

TAGRISSO™
osimertinib

Έλενα Χουλιάρα

Πρόεδρος & Διευθύνουσα Σύμβουλος, AstraZeneca Ελλάδας και Κύπρου

Η βράβευσή μας στα Prix Galien Greece, για ένα τόσο πρωτοποριακό φάρμακο όπως το Tagrisso, αποτελεί σημαντική επιβράβευση όχι μόνο της καινοτομίας της AstraZeneca αλλά και των προσπαθειών μιας δυναμικής ομάδας στην Ελλάδα που εργάζεται με πάθος και αφοσίωση για να προσφέρει και στον Έλληνα ασθενή φάρμακα που μπορούν να βελτιώσουν την καθημερινότητά του.

Motto μας στην AstraZeneca είναι το “What Science can do” και το Tagrisso το ενσαρκώνει με τον καλύτερο τρόπο. Πρόκειται για ένα πραγματικά ξεχωριστό προϊόν σε μια νόσο, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, που οι ιατρικές ανάγκες των ασθενών δεν έχουν ακόμα καλυφθεί. Μια καινοτομία που ξεκινάει από τη σύλληψη του μηχανισμού δράσης και τον σχεδιασμό του μορίου, ώστε να ανταποκρίνεται ακριβώς σε αυτόν, και φτάνει μέχρι τον τρόπο που έγινε διαθέσιμο. Το Tagrisso κατάφερε να λάβει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές μόλις 2,5 έτη μετά την έναρξη της μελέτης Φάσης II.

Είναι, επίσης, ένα παράδειγμα της στρατηγικής που ακολουθούμε, προκειμένου να σχεδιάσουμε στοχευμένα φάρμακα που καλύπτουν εξατομικευμένες ανάγκες, ώστε ο ασθενής με τον κατάλληλο βιοδείκτη να λάβει το φάρμακο που θα τον ωφελήσει, σεβόμενοι έτσι και τους περιορισμένους πόρους του συστήματος υγείας.

Με βασικούς πυλώνες την ογκολογία, το καρδιομεταβολικό και το αναπνευστικό, στην AstraZeneca με επίκεντρο την Επιστήμη δημιουργούμε καινοτόμες θεραπείες προς όφελος του ασθενή, μέσα από ένα εκτενές pipeline νέων φαρμάκων που πιστεύουμε ότι στο μέλλον θα αλλάξει ριζικά την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών.

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Bristol-Myers Squibb

OPDIVO® (nivolumab)

Ο κ. Emmanuel Lorge με τον καθ. Ιατρικής κ. Χαράλαμπο Ρούσσο

Emmanuel Lorge
CEO BMS

Για όλους εμάς στην BMS, είναι ιδιαίτερη τιμή η αναγνώριση της επιστημονικής συνεισφοράς της εταιρίας μας, η οποία συμπίπτει με αυτή την ιστορική περίοδο στην έρευνα κατά του καρκίνου κατά την οποία έχει αναδειχθεί ο τομέας της ανοσο-ογκολογίας, βοηθώντας να αλλάξουν οι προσδοκίες στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η ανοσο-ογκολογία αξιοποιεί το ίδιο μας το ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση του καρκίνου και αποτελεί μια νέα προσέγγιση στην αντιμετώπισή του. Η κατανόηση αυτής της σημαντικής και καινοτόμου προσέγγισης απαιτεί αλλαγή του τρόπου σκέψης, όσον αφορά την ανακάλυψη, την ανάπτυξη και την εμπορική διάθεση αυτών των καινοτόμων παραγόντων.
Το Opdivo® είναι ένα σημαντικό δείγμα της προόδου που έχει συντελεστεί σε αυτό το καινοτόμο πεδίο και ένα σπουδαίο παράδειγμα για το πώς η συνεισφορά της βιοφαρμακευτικής, της βιοτεχνολογίας και της ακαδημαϊκής κοινότητας συνδυάζονται για να αλλάξουν τη ζωή των ανθρώπων. Η απονομή του βραβείου Prix Galien Greece 2017 για το Καλύτερο Βιοτεχνολογικό Προϊόν υπογραμμίζει τις προσπάθειές μας με το κλινικό πρόγραμμα πρώιμου και τελικού σταδίου του Opdivo® σε ασθενείς με ορισμένους από τους δυσκολότερα αντιμετωπίσιμους τύπους καρκίνου, όπως το προχωρημένο μελάνωμα, ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, το κλασικό λέμφωμα Hodgkin και ο καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που διατίθεται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως

Bristol-Myers Squibb
Leading the Way in Immuno-Oncology

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντίδος 2, Τ.Κ. 152 35 Βριλήσσια, Αττική
ΤΘ 63883 - Βριλήσσια, Τ.Κ. 152 03, Αττική
Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400, Φαξ 210 6074333
Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

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

150GR1700546-01-Feb 2017

Η κ Agata Jakoncic, ο καθ. Γενετικής κ. Στυλιανός Αντωναράκης και ο Oncology BU Director της MSD Greece, κ. Ζαφείρης Γιαννόπουλος

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

MSD

KEYTRUDA®

Agata Jakoncic
CEO BMS

Η ανάδειξη του pembrolizumab ως καλύτερο βιοτεχνολογικό προϊόν στο πλαίσιο των βραβείων Prix Galien αποτελεί μια πολύ σημαντική αναγνώριση της συμβολής της MSD Ελλάδας στην υγεία των πολιτών.

Εδώ και πάνω από έναν αιώνα στην MSD ανακαλύπτουμε καινοτόμες θεραπείες για τις πιο σοβαρές ασθένειες σε όλο τον κόσμο, κάνοντας πράξη την αποστολή μας: να είμαστε πρωτοπόροι στην έρευνα για να προσφέρουμε περισσότερη και καλύτερη ζωή. Στο παρελθόν πολλά από τα φάρμακα και τα εμβόλιά μας άλλαξαν ριζικά την θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών σοβαρών ασθενειών, ή βοήθησαν στην εξάλειψη άλλων.

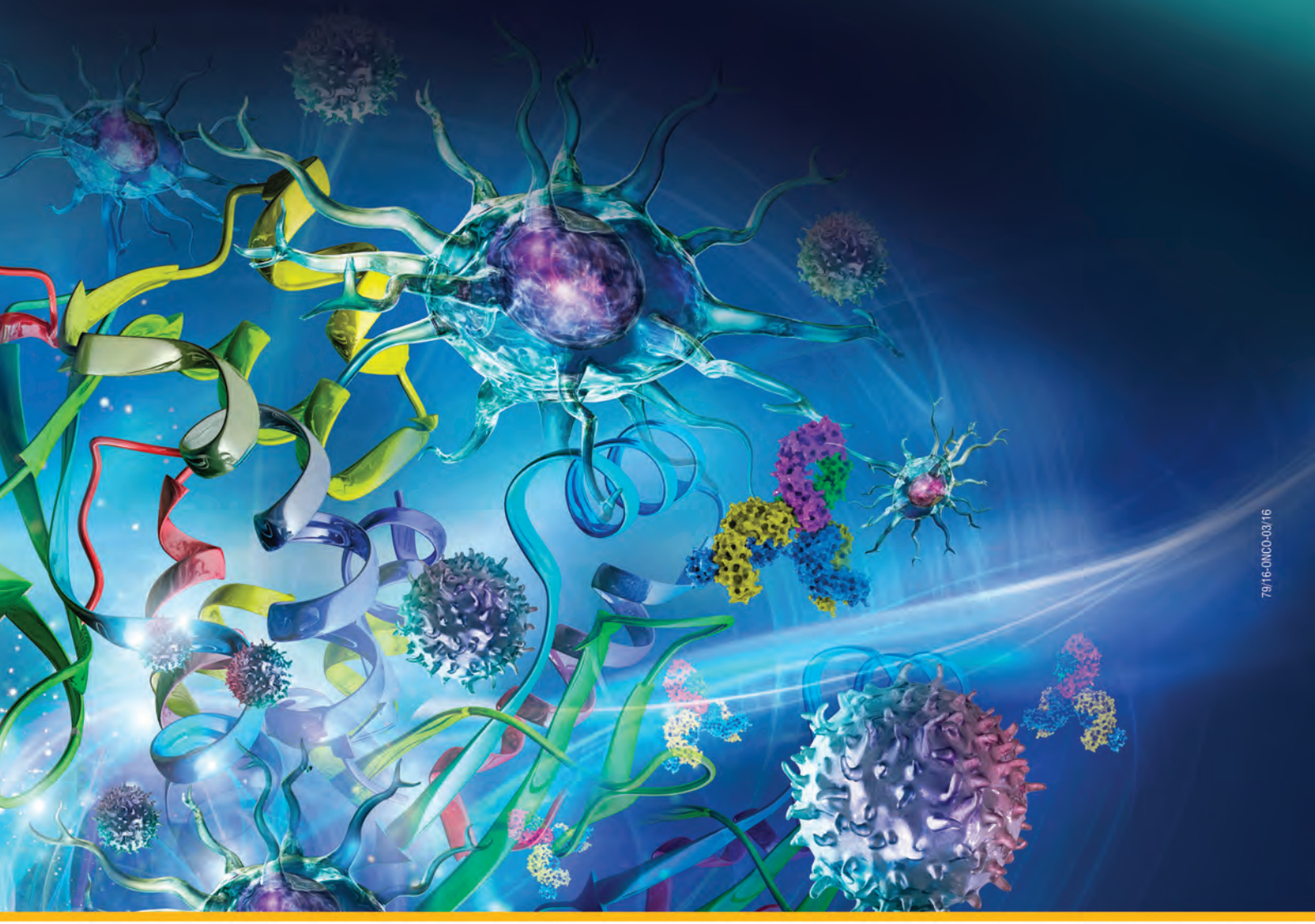
Σήμερα, συνεχίζουμε με τον ίδιο ζήλο την προσπάθειά μας, και απτή απόδειξη είναι η μεγάλη έρευνα που διεξάγουμε στο πεδίο της ανοσογκολογίας, στην οποία ανήκει και το pembrolizumab, για την αντιμετώπιση μιας εκ των μεγαλύτερων παγκόσμιων ιατρικών προκλήσεων, τον καρκίνο. Η εν λόγω φαρμακευτική ουσία έχει ήδη προσφέρει ελπίδα σε χιλιάδες ασθενείς με μελάνωμα και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε όλο τον κόσμο, και αναμένεται με πολύ μεγάλη προσδοκία από πολλούς άλλους ακόμα, καθώς μελετάται σε πάνω από 30 διαφορετικές μορφές καρκίνου.

Η βράβευσή του, λοιπόν, από έναν θεσμό που επιβραβεύει την φαρμακευτική καινοτομία, εκτός από την μεγάλη χαρά που μας γεμίζει, μας δίνει περισσότερη δύναμη να συνεχίσουμε με ακόμα μεγαλύτερη προσήλωση την αποστολή μας.

MSD Oncology

Το όραμα μας στην Ανοσο-Ογκολογία:

ΜΕΤΑΤΡΕΠΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΙΔΕΕΣ ΣΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



79/16-ONCO-03/16

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία

MSD Oncology

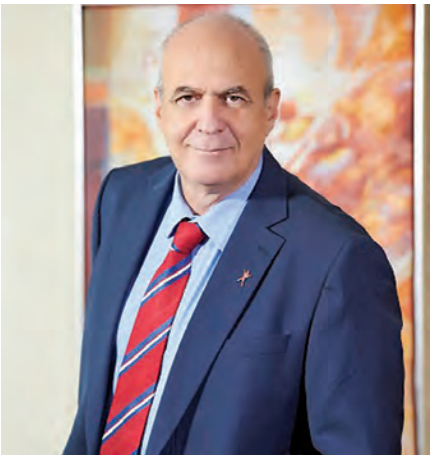
Breakthrough Innovation for Life

MSD

Αθήνα: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300, www.msd.gr

Ο καθ. Οργανικής Χημείας, κ. Κλεομένης Μπάρλος με τον κ. Δημήτρη Αναγνωστάκη

Ο κ. Δημήτρης Αναγνωστάκης με τον Head of Public Affairs & Communications, Boehringer Ingelheim Hellas, κ. Μανώλη Μιτάκη



Δημήτρης Αναγνωστάκης

Γενικός Διευθυντής Boehringer Ingelheim

Η καθιέρωση του θεσμού της απονομής βραβείων Prix Galien και στην Ελλάδα προβάλει τη χώρα μας προς τα έξω ως μια χώρα που είναι ικανή να ενστερνιστεί και να στηρίξει την καινοτομία στην υγεία ισότιμα με κάθε ανεπτυγμένη χώρα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιστημονική επιτροπή, που μας έδωσε το βραβείο, μέσα από ένα ομολογουμένως δύσκολο συναγωνισμό από αξιόλογα καινοτόμα φάρμακα. Καινοτομία για εμάς σημαίνει να κατευθύνουμε τη δημιουργική μας ανησυχία στην έρευνα για την ανακάλυψη νέων θεραπειών που στοχεύουν στην αντιμετώπιση νοσημάτων στα οποία υπάρχουν σοβαρές ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες, όπως η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση.

Αυτή η δημιουργική ανησυχία, που φέρει η καινοτομία, βρίσκεται στο DNA της εταιρείας μας. Γι αυτό και αποτελεί δέσμευση για εμάς. Μας δεσμεύει στο να παρέχουμε "value through innovation", δηλαδή αξία μέσω της καινοτομίας στους ασθενείς μας, στους επαγγελματίες υγείας και τα ασφαλιστικά μας ταμεία. Η δέσμευση αυτή, που διέπει τη φιλοσοφία μας, μας οδήγησε στο να φτάσουμε να ανακηρυχθούμε πρόσφατα ως μια από τις 100 πιο καινοτόμες εταιρείες στον κόσμο. Και δεν σταματήσαμε εκεί. Η ίδια δέσμευση οδήγησε την εταιρεία να ανακοινώσει πρόσφατα την απόφαση της να επενδύσει το ποσό των 11,5 δις Ευρώ στην έρευνα για τα ανίατα νοσήματα, από το συχνό διαβήτη μέχρι τη σπάνια Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση.

Παράλληλα, συνεχίζουμε να καινοτομούμε στην υψηλή φαρμακευτική μας τεχνολογία, από την κλασική παραγωγή μέχρι τη βιοτεχνολογία.

Αυτήν την υψηλή μας τεχνολογία για την παραγωγή των καινοτόμων μας φαρμάκων την εισάγουμε και στη χώρα μας, καθώς είμαστε η μόνη πολυεθνική εταιρεία με δικό της εργοστάσιο παραγωγής στην Ελλάδα για τα καινοτόμα της φάρμακα

Η βραβευση της Νιντεντανίμπης αποτελεί έναν από τους καρπούς της δέσμευσης μας αυτής στην αέναη καινοτομία.

Θα ήθελα να αφιερώσω το βραβείο αυτό στους εργαζόμενους της εταιρείας μας σε όλον τον πλανήτη για τη μάχη που δίνουν, από όποια θέση κι αν βρίσκονται, για την καινοτομία στο χώρο της υγείας.

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΟΡΦΑΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ
(ΣΠΑΝΙΑ ΠΑΘΗΣΗ)

Boehringer Ingelheim
Επένδυση στην καινοτομία

40 Χρόνια Παρουσία στην Ελλάδα

OFEV®
nintedanib

ΑΛΛΑΞΤΕ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ IPF

ΤΟ OFEV® ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ (IPF).[1]

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
BEST ORPHAN DRUG (FOR RARE DISEASE)
www.prixgalien.gr

OFEV®
nintedanib

OF (02/17) DC001960

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, *Boehringer Ingelheim Hellas, Ιανουάριος 2017.*

ΤΙΜΕΣ: **OFEV SOFT. CAPS 100MG/CAP BTx60: Χ.Τ.:** 1.106,35€, **Ν.Τ.:** 994,73€, **Λ.Τ.:** 1.231,37€.
OFEV SOFT. CAPS 150MG/CAP BTx60: Χ.Τ.: 2.075,09€, **Ν.Τ.:** 1.865,74€, **Λ.Τ.:** 2.265,58€.

Χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ του προϊόντος, στο CD ROM της παρούσας έκδοσης.

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε, Ελληνικού 2, Ελληνικό, 167 77 Αθήνα. Τηλ.: 210 89 06 300.
Γραφείο Μακεδονίας - Θράκης: Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6, Πυλαία, 570 01 Θεσσαλονίκη. Τηλ.: 2310 424 618.
E-mail: info@ath.boehringer-ingelheim.com

Dr. Ulrich Schwoerer

General Manager, Roche Diagnostics (Hellas) S.A.

Για μας στη Roche Diagnostics (Hellas) είναι μεγάλη τιμή η φετινή βράβευση με το διακεκριμένο βραβείο Prix Galien. Θέλω να εκφράσω τη θερμή ευγνωμοσύνη μου προς το ίδρυμα Prix Galien και την κριτική επιτροπή για την επιλογή του cobas® EGFR Mutation Test v2, γνωστό ως το πρώτο διαγνωστικό τεστ υγρής βιοψίας, ως «καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο (ή ιατρική συσκευή/μηχάνημα, ή βιοδείκτης, ή ιατροτεχνολογικό προϊόν)».

Αυτό είναι ήδη το δεύτερο βραβείο Prix Galien Greece, μετά τη νίκη μας το 2013 με το καινοτόμο τεστ cobas® HPV Test, και υπογραμμίζει ξεκάθαρα τη δέσμευση της εταιρίας μας να προσφέρει τεχνολογία αιχμής και εξατομικευμένες λύσεις φροντίδας υγείας, προς όφελος των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας, και γενικώς ολόκληρου του συστήματος υγείας.

Και τα δυο βραβευμένα τεστ είναι αξιόλογα παραδείγματα για τον τρόπο με τον οποίο τα διαγνωστικά προϊόντα μπορούν να βελτιώσουν τη ζωή των ασθενών, και παράλληλα να μειώσουν την επιβάρυνση κόστους του συστήματος υγείας.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να έχουν οι ασθενείς πρόσβαση σε καινοτόμα προϊόντα και υπηρεσίες υψηλής ιατρικής αξίας, οι οποίες έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη ζωή και στην ευημερία των ασθενών και στην κοινωνία γενικότερα, και οι οποίες βοηθούν παράλληλα στην μείωση κόστους του συστήματος υγείας. Την ίδια στιγμή, οι αποφάσεις αποζημίωσης από το σύστημα υγείας σηματοδοτούν εξελίξεις για εταιρείες, όπως η Roche, που στηρίζονται στην καινοτόμο έρευνα. Συνεπώς, υπάρχει ένα κοινό συμφέρον για όλους τους εμπλεκόμενους στο σύστημα υγείας η αξία των καινοτόμων προϊόντων και υπηρεσιών υγείας να ερευνάται, να αναγνωρίζεται και να ανταμείβεται.

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ Ή ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ Ή ΜΗΧΑΝΗΜΑ Ή ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ Ή ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Roche

cobas®
Life needs answers

Ο καθ. Χημείας, κ. Ιωάννης Ματσούκας, ο κ. Θανάσης Ακάλεστος, Head of Business Development, Roche Diagnostics (Hellas) AE και ο καθ. Καρδιολογίας κ. Ιωάννης Λεκάκης

cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)

*Το **cobas**® EGFR Mutation Test v2 ανιχνεύει 42 μεταλλάξεις στα εξόνια 18, 19, 20 και 21 του γονιδίου EGFR.*

Real-time PCR test για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μεταλλάξεων του EGFR γονιδίου σε DNA απομονωμένο από πλάσμα ή καρκινικό ιστό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC).

Το **cobas**® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD) της Roche Molecular Diagnostics είναι το πρώτο ογκολογικό τεστ που χρησιμοποιεί σαν αρχικό δείγμα, εκτός από ιστό, και πλάσμα. ξεπερνώντας κοινούς περιορισμούς των μοριακών τεστ, όπως η διαθεσιμότητα του δείγματος. Το τεστ χρησιμοποιεί τεχνολογία Real-Time PCR για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μεταλλάξεων του EGFR γονιδίου σε DNA απομονωμένο από πλάσμα ή καρκινικό ιστό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Ενδείκνυται και για χρήση στην επιλογή ασθενών με NSCLC για θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης του γονιδίου EGFR (TKI).

Τα αξιόπιστα αποτελέσματα του cobas® EGFR Mutation Test v2 προσφέρουν στους κλινικούς όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την επιλογή της θεραπείας.

cobas® 4800 SYSTEM, v2.1 or HIGHER

Το **cobas**® EGFR Mutation Test v2 είναι συμβατό με το σύστημα **cobas**® 4800, λογισμικού v2.1 ή μεταγενέστερο.

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ Ή ΜΗΧΑΝΗΜΑ Ή ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ Ή ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ
www.prixgalien.gr

Roche Diagnostics (Hellas) A.E.
Αμαρουσίου - Χαλανδρίου 18-20, 151 25 Μαρούσι, Τηλ: 210 8174000, Fax: 210 8174110

Roche

cobas®
Life needs answers

1656/1703

Η π. Υπουργός Πολιτισμού κα Άντζελα Γκερέκου, με την Παθολόγο-Ογκολόγο κα Έλενα Λινάρδου και την Παθολόγο-Ογκολόγο κα Αθηνά Χριστοπούλου

Η κα Φωτεινή Μπαμπανάρα, Head of Communications, Novartis Hellas και η κα Βαρβάρα Μπαρούτσου, Chief Scientific Officer WEC Cluster, Novartis Hellas

Ο κ. Jaakko Linna, CEO Balkans Takeda με τον κ. Ιωάννη Πετράκη, Market Access & External Communications, Takeda Hellas

Η ομάδα των Prix Galien Greece 2017 με την κα Αλίκη Περρωτή

Η κα Βασίλεια Παπαγιαννοπούλου, GA & Market Access Director, GSK με συνεργάτιδά της

Η ομάδα της Novartis Hellas, υποψήφια για το προϊόν Cosentyx

Η ομάδα της Pfizer Hellas, υποψήφια για το προϊόν Ibrance

Ο κ. Matti Arvela, General Manager, Amgen Hellas, Greece & Cyprus

ΑΠΛΟΠΟΙΕΙΣΤΕ
τη θεραπεία

ΕΝΙΣΧΥΣΤΕ
τη Συμμόρφωση

των ασθενών σας με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων με τη νέα μορφή του EXJADE®

Η αποτελεσματικότητα του deferasirox όταν λαμβάνεται ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο άπαξ ημερησίως

EXJADE®
(deferasirox) FILM-COATED TABLETS

Η ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο υλικό του συνεδρίου

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
570 01 Θέρμη, Τηλ.: +30 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

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

EXJ_ADV002_MAY_2017/
GR170650503

Lectus adv.

ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ
ΚΕΝΤΡΟ ΑΠΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ & ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
Για ό,τι πιο πολύτιμο έχεις.

ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΣΩ

Σεραφείμ Νανάς

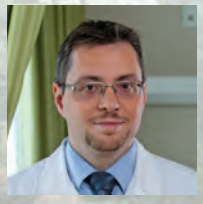
Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικολογίας ΕΚΠΑ

«Γιατί μαζί μπορούμε περισσότερα από ό,τι πιστεύετε!»

Γιώργος Βησσαράκης

Ειδικός Ιατρός Αποκατάστασης Επιστημονικός Διευθυντής

«Γιατί έχουμε πάθος με την αποκατάσταση»



Αθανάσιος Τασούλης

Καρδιολόγος

«Για τις μοναδικές υπηρεσίες που προσφέρει η Μονάδα μας»

Παναγιώτης Καραγκούνης

Ειδικός Ιατρός Αποκατάστασης

«Για την επιστημονική κατάρτιση και εξειδίκευση»

Θεόδωρος Καλλονιάτης

Παθολόγος

«Γιατί εμείς ξέρουμε... ό,τι εσείς μπορείτε!»

Χαράλαμπος Φωτεινός

Παθολόγος

«Γιατί αποτελεί εγγύηση για την καλύτερη αποκατάσταση»

Χρίστος Μπούρος

Χειρουργός Οφθαλμίατρος

«Μέλημά μας η υποστήριξη των ασθενών μας»

Έλενα Καλογερά

Ψυχίατρος

«Γιατί φροντίζουμε την ψυχική υγεία»

Λουκάς Πρέζας Msc, PhD

Χειρουργός ΩΡΛ

«Για μια "πραγματική" ποιότητα ζωής»

Ελένη Παπαδάκη

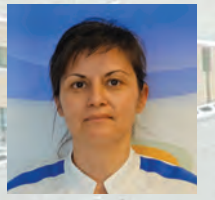
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

«Στόχος μας η φροντίδα σας!»

Μαριάννα Ιατρού

Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας

«Γιατί είμαστε "Η αποκατάσταση"»



Βασιλική Μήτσικα

Υποδιευθύνουσα

«Γιατί η ομάδα μας είναι μοναδική»

Διαμαντής Φλωράτος Msc

Χειρουργός Ουρολόγος

«Γιατί εξελίσσουμε συνεχώς τις υπηρεσίες μας»

Απόστολος Σαφούρης Msc

Νευρολόγος

«Γιατί δέσμευσή μας είναι η επανένταξη και λειτουργικότητα του ασθενή»

Φωτεινή Μπαλοδήμου

Γενική Χειρουργός

«Γιατί η διεπιστημονική μας ομάδα αποτελεί τον κορμό της αποκατάστασης»

Μαρία Προρέλη

Προϊσταμένη Γραφείου Λοιμώξεων

«Γιατί έχουμε το χαμηλότερο δείκτη ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων»

Γεωργία Κωνσταντινοπούλου

Γραφείο Προσωπικού

«Γιατί εδώ τα αδύνατα, γίνονται δυνατά»

Κυριάκος Καραμούτσος

Οικονομική Διεύθυνση

«Γιατί επενδύουμε διαχρονικά στην ποιότητα»

Η αποκατάσταση είναι στη φύση μας!

Γιατί στον ΦΙΛΟΚΤΗΤΗ;

Θεώνη Τσούδη

Φυσικοθεραπεύτρια Προϊσταμένη Θεραπευτικών Τμημάτων

«Γιατί εδώ η αποκατάσταση βρίσκεται στο φυσικό της περιβάλλον»

Ευθυμία Βαγενά

Msc, Κλινική Εργοφυσιολόγος

«Γιατί το νερό είναι ίαση»

Μαρίνα Σταθοκώστα

Εργοθεραπεύτρια Προϊσταμένη Θεραπευτικών Τμημάτων

«Γιατί οι στόχοι μας εκπληρώνονται»

Σοφία Θεοδωρίδου

Ψυχολόγος

«Για να σας εξασφαλίσουμε καλύτερη υγεία και καλύτερη ζωή»

Γεωργία Παπαχρήστου

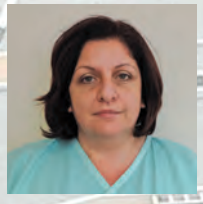
Λογοθεραπεύτρια

«Γιατί ξέρουμε και θέλουμε να προσφέρουμε»

Ορσαλία Κώνστα

Κλινική Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

«Γιατί η σωστή διατροφή στην αποκατάσταση συμβάλλει στο καλύτερο αποτέλεσμα»



Αρετή Νικηφόρου

Προϊσταμένη Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας

«Γιατί η Μονάδα μας έχει τα καλύτερα αποτελέσματα διεθνώς»

Σοφία Φιλιππαίου

Προισταμένη Β' ΦΙΑΠ

«Γιατί διασφαλίζουμε ουσιαστική φροντίδα στους ασθενείς μας»

Ευσταθία Θεοδωράκου

Προισταμένη Α' ΦΙΑΠ

«Γιατί προτεραιότητά μας είναι ο ασθενής»

Αιμιλία Ταμιολάκη

Αναπλ. Προϊσταμένη Α' ΦΙΑΠ

«Γιατί είμαστε μοναδικοί σε αυτό που κάνουμε»

Άννα Κόντη

Γενική Προϊσταμένη Νοσηλευτικής Υπηρεσίας

«Γιατί κάθε μέρα στον Φιλοκτήτη είναι και μια μικρή ζωή»

Γεώργιος Λαπαβίτσας

Chef

«Γιατί η κουζίνα μας φροντίζει για ισορροπημένη και γευστική διατροφή»

Μαρία Γιώτη

Υπεύθυνη Πωλήσεων

«Γιατί η αποκατάσταση είναι τρόπος ζωής!»

Χρήστος Κωνσταντίνου

Προϊστάμενος IT

«Γιατί πρωτοπορούμε στο είδος μας»

Νίκος Κολλιάτσης

Προϊσταμένος Τεχνικής Υπηρεσίας

«Για την σύγχρονη ιατροτεχνολογική υποδομή και το εξειδικευμένο προσωπικό»

Μιχάλης Σειρλής

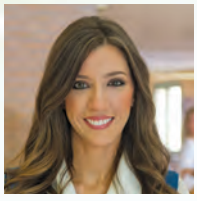
Υπεύθυνος Αποθήκης

«Γιατί διαθέτουμε επαγγελματισμό και υπευθυνότητα»

Λεία Τρύφωνα

Clinical Associate

«Γιατί αποδεικνύουμε με τον καλύτερο τρόπο τις υπηρεσίες μας»



Αθηνά Χατζηαθανασίου

Γραφείο Κίνησης

«Για την υψηλή ποιότητα παροχής υπηρεσιών αποκατάστασης»

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ / ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΜΗΤΣΙΑΔΗΣ

Ιατρός, Γενικός Διευθυντής Κέντρου Αποθεραπείας & Αποκατάστασης «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ»

> “Η αποθεραπεία είναι αυστηρά συνυφασμένη και με τον περιβάλλοντα χώρο. Ο «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ» βρίσκεται μέσα σε ένα περιβάλλον 75 στρεμμάτων πρασίνου, ηρεμίας, ασφάλειας και άπλετου χώρου για μετακινήσεις και εξάσκηση.”

Μαρία Χατζηδάκη

Πώς βλέπετε τον χώρο της υγείας στην Ελλάδα;
Η Ελλάδα διαθέτει εξαίρετους γιατρούς, νοσηλευτές και παραϊατρικό προσωπικό με υψηλή συναίσθηση των υποχρεώσεων του ιατρικού τους λειτουργήματος. Θεωρώ ότι αυτό που λείπει στην χώρα μας είναι η οργάνωση, η πειθαρχία και η συνέπεια. Ο χάρτης υγείας της χώρας μας, δημόσιος και ιδιωτικός, χρειάζεται ριζικό επανασχεδιασμό. Δεν μπορεί να στηρίζεται σε αριθμούς και πεποιθήσεις της μεταπολεμικής Ελλάδας.

Πιστεύετε ότι η χώρα μας μπορεί να αναπτύξει σωστά τον ιατρικό τουρισμό;
Ο ιατρικός τουρισμός είναι το ζητούμενο για την Ελλάδα, όμως θα πρέπει να υπάρξει μέσα από πολύ συγκεκριμένες, «χειρουργικές» κινήσεις, μέσα από συγκεκριμένη στόχευση, ανά ειδικότητα και ανά χώρα, και βεβαίως μέσα από την ουσιαστική υποστήριξη της Πολιτείας, η οποία θα είναι και εν τέλει ο κερδισμένος. Ο κατακερματισμός των δυνάμεων και των προσπαθειών δεν θα οδηγήσει σε επιτυχία αλλά σε απώλεια πολύτιμου χρόνου και πόρων, και εν τέλει σε κόπωση και εγκατάλειψη.

Υπάρχουν πολλές μονάδες αποκατάστασης στην Ελλάδα;
Στα χαρτιά ναι, διαθέτουμε πολλές μονάδες αποκατάστασης, όμως στην ουσία τα Κέντρα εκείνα που ασχολούνται αμιγώς με την αποθεραπεία-αποκατάσταση είναι πολύ λίγα. Είναι δυσανάλογα μεγάλος ο αριθμός των κρεβατιών αποκατάστασης σε σχέση με τον πληθυσμό της χώρας. Και πιστεύω ότι μεγάλο μερίδιο ευθύνης για αυτήν την εικόνα φέρει η ίδια η Πολιτεία, η οποία δεν προχωράει στους απαιτούμενους ελέγχους. Πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι είναι τελείως διαφορετικό αντικείμενο το ειδικό Κέντρο αποθεραπείας και αποκατάστασης από την «ιδρυματοποίηση» χρονίως πασχόντων. Και βεβαίως είναι ακόμη χειρότερη η συνύπαρξη αυτών των δύο, διότι εγκυμονούν παρενέργειες υψηλού κινδύνου για τους ασθενείς, όπως είναι οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις κλπ. Ας μην συζητήσουμε και για το τελικό κόστος ανά φορολογούμενο.

Υπάρχει πρόβλεψη των ασφαλιστικών εταιρειών να περιλαμβάνουν τα Κέντρα αποθεραπείας-αποκατάστασης στα συμβόλαιά τους;
Οι ελληνικές ασφαλιστικές εταιρείες δυστυχώς δεν έχουν προβλέψει την αποθεραπεία-αποκατάσταση στα προγράμματά τους, εκτός μερικών, πολύ περιορισμένων προγραμμάτων, που έχουν δημιουργηθεί τελευταία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μη κάλυψη των περιστατικών τα οποία αναγκαστικά παραμένουν στα νοσοκομεία ή τις κλινικές. Κάτι τέτοιο βέβαια αντιλαμβάνεστε ότι εκτοξεύει στα ύψη τα κόστη, ενώ και τα αποτελέσματα είναι σαφώς φτωχότερα εξαιτίας της ελλιπούς τεχνογνωσίας και υποδομής.

Ποιος κατά την άποψή σας είναι ο καλός manager;
Αυτός που διαθέτει την ικανότητα και συνάμα την εμπειρία να μπορεί να προβλέψει το απρόβλεπτο.

Ποια είναι τα moto της ζωής σας;
Αξιοκρατία - Αξιοπιστία - Εντιμότητα. Εργατικότητα - Εχεμύθεια - Ευσυνειδησία. Ομαδικότητα - Συνεργασία - Αποτελεσματικότητα. Και βεβαίως το κυριότερο: Όνειρα που γίνονται Όραμα, για να μετατραπούν σε Προοπτική.

Γιατί πιστεύετε ότι ξεχωρίζει ο «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ», έναντι των άλλων κέντρων;
Καταρχήν έχει πάθος, έχει ανθρώπινο δυναμικό πολύ υψηλής κατάρτισης, έχει τεχνογνωσία, αλλά και υψηλή τεχνολογία, και βεβαίως έχει στόχευση άριστου και άμεσου αποτελέσματος. Η αποθεραπεία είναι αυστηρά συνυφασμένη και με τον περιβάλλοντα χώρο. Είναι σημαντικό ότι ο «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗΣ» βρίσκεται μέσα σε ένα περιβάλλον 75 στρεμμάτων πρασίνου, ηρεμίας, ασφάλειας και άπλετου χώρου για μετακινήσεις και εξάσκηση. Οι διεθνείς πιστοποιήσεις και οι συνεχείς έλεγχοι ποιότητας τον κατατάσσουν σε μία από τις καλύτερες Ευρωπαϊκές μονάδες πραγματικής αποθεραπείας - αποκατάστασης. Είναι δυνατόν να συζητάμε για αποθεραπεία μέσα στον βασικό ιστό της πόλης με την μόλυνση και όλα τα αρνητικά μιας πυκνοκατοικημένης κοινωνίας; Είναι δυνατόν να συζητάμε για αποθεραπεία σε πολυκατοικία;

Ποια είναι τα μελλοντικά σχέδια που έχετε για τον «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗ»;
Στόχος μας είναι η δημιουργία ενός ειδικού θεματικού πάρκου αποθεραπείας σε μια έκταση άνω των 5 στρεμμάτων με ειδικά διαμορφωμένους χώρους εκπαίδευσης και διαχείρισης της καθημερινότητας. Θα αφορά όλους ανεξαιρέτως τούς ανθρώπους που έχουν κάποιο κινητικό πρόβλημα και θα είναι ελεύθερο για το κοινό. Το σημαντικότερο όμως είναι η εκπαίδευση του κόσμου σε νέους τρόπους διαχείρισης της καθημερινότητας. Η αποπεράτωση του ειδικού αυτού χώρου προσδιορίζεται στα τέλη τού καλοκαιριού. Επίσης, πρόκειται να ξεκινήσει η λειτουργία ενός Ειδικού Κέντρου Αναφοράς για την Σκλήρυνση κατά Πλάκας με νέα σύγχρονα δεδομένα για την ολιστική αντιμετώπιση της πάθησης και με νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τους ασθενείς, αλλά και τους οικείους τους. Πρέπει να γίνει κοινή συνείδηση ότι για όλους εμάς στον «ΦΙΛΟΚΤΗΤΗ» είναι αντιληπτές οι δυσκολίες και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν σε καθημερινή βάση οι άνθρωποι αυτοί, και εμείς είμαστε εδώ για να συνεισφέρουμε αποτελεσματικά στην επίλυσή τους.

Το 1ο workshop μεταξύ ογκολογικών ασθενών και γιατρών με τίτλο «Συνεργασία σημαίνει Επικοινωνία» διοργανώθηκε από το «Άλμα Ζωής»

Αναστάσιος Κουτσοβασίλης, Μαρία Παππά, Ευδοξία Μπλέτσα, Δημήτριος Ντίωνιας, Σταύρος Παππάς
Γ΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας - Πειραιά

Η σχέση ασθενούς - γιατρού αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της κλινικής πράξης

Τα οφέλη από την αποτελεσματική επικοινωνία ασθενούς - γιατρού συμπεριλαμβάνουν:

- τη ρύθμιση συναισθημάτων των ασθενών
- την παροχή βοήθειας στην κατανόηση των ιατρικών πληροφοριών
- την αναγνώριση των αναγκών των ασθενών
- την αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία και στις ιατρικές οδηγίες
- την παροχή χρήσιμων πληροφοριών με αποτέλεσμα τη σωστή διάγνωση
- τη μείωση παραπόνων και τη μείωση της πιθανότητας εργασιακού stress και burnout (Fong Ha et al., 2010, Michie et al., 2003).

Στην ελληνική πραγματικότητα, με τις ποικίλες και πολλαπλές δυσκολίες που αφορούν στο σύστημα υγείας και την εφαρμογή της επιστήμης της ιατρικής, η σχέση ασθενούς - ιατρού και η επικοινωνία μεταξύ των δύο δεν αποτελεί προτεραιότητα. Συγκεκριμένα, το 5,6% των ασθενών με καρκίνο του μαστού, σε πρόσφατη μελέτη, αναφέρει έντονα εμπόδια στην επαφή τους με το γιατρό, ενώ το 11,6% θεωρεί ότι ο γιατρός τους δεν τους εξήγησε επαρκώς την κατάσταση της υγείας τους (Αθανασάκης, 2015).

Λόγω της σημασίας της καλής επικοινωνίας των γιατρών με τους ασθενείς, αλλά και λόγω της αναφερόμενης έλλειψής της στην ελληνική πραγματικότητα, το «Άλμα Ζωής» διοργάνωσε το πρώτο workshop εργασίας μεταξύ γιατρών και ασθενών με θέμα τη βελτίωση της συνεργασίας τους. Βασικοί στόχοι του workshop αποτέλεσαν η συζήτηση των αναγκών τόσο των ασθενών όσο και των γιατρών για μία καλύτερη συνεργασία μεταξύ τους, η συζήτηση των εμποδίων που παρεμβαίνουν στη συνεργασία των δύο, και η εξεύρεση τρόπων αντιμετώπισης, έτσι ώστε οι δύο πλευρές να συνεργαστούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο αυξάνοντας τα οφέλη της μεταξύ τους συνεργασίας.

Μεθοδολογία

Στο workshop συμμετείχαν 15 γιατροί από 3 ειδικότητες (χειρουργοί μαστού, ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές) από δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία και 16 ασθενείς με καρκίνο μαστού σε διάφορες φάσεις της ασθένειας. Οι δύο ομάδες εργάστηκαν αρχικά ξεχωριστά στα ερωτήματα: «Ποιες είναι οι ανάγκες στην επικοινωνία και ποια είναι τα εμπόδια», ενώ στη δεύτερη φάση του προγράμματος όλοι οι εκπρόσωποι εργάστηκαν σε μεικτές ομάδες συζήτησης πάνω στα ερωτήματα: «Ποιες είναι οι λύσεις και τα βήματα που χρειάζεται να γίνουν για τη βελτίωση της επικοινωνίας».

Αποτελέσματα

Από τις εργασίες σε μεμονωμένες και έπειτα σε μεικτές ομάδες οι συμμετέχοντες κατέληξαν -μετά από ψηφοφορία- στις πιο σημαντικές θέσεις σχετικά με τις ανάγκες, τα εμπόδια και τις κοινές λύσεις για την επικοινωνία τους.

Οι ανάγκες των ασθενών περιλαμβάνουν:

α) την ενημέρωση για θέματα σχετικά με τη διαχείριση της ασθένειας, τις θεραπείες, τις παρενέργειες και τους τρόπους αντιμετώπισής τους, καθώς και τη διασφάλιση της λειτουργικότητας και την ποιότητα ζωής,

β) τη λειτουργία διεπιστημονικής ομάδας για την ολιστική αντιμετώπιση της ασθενούς, στην οποία μάλιστα επιθυμούν άμεση πρόσβαση,

γ) την αντιμετώπισή τους από τους γιατρούς ως πρόσωπα με πολλαπλές και εξατομικευμένες

ανάγκες και όχι μόνο ως ιατρικά περιστατικά,
δ) την ανάγκη για συμμετοχή τους στις αποφάσεις για τη θεραπευτική πορεία ως ισότιμα μέλη της θεραπευτικής σχέσης με το γιατρό, αλλά και τη δυνατότητα για δεύτερη ιατρική γνώμη.

Αντίστοιχα, η ομάδα των γιατρών κατέληξε ότι οι σημαντικότερες ανάγκες περιλαμβάνουν:

α) την ειλικρίνεια από τις ασθενείς για συννοσηρότητα, άλλες ιατρικές γνώμες ή άλλες θεραπείες που λαμβάνουν, ή που έχουν λάβει (π.χ. εναλλακτικές θεραπείες),
β) το σεβασμό στο χρόνο και την ιδιωτικότητα του γιατρού,
γ) την εμπιστοσύνη στο πρόσωπο του γιατρού,
δ) την κατανόηση από την πλευρά της ασθενούς της σημασίας που έχει η λήψη μίας κοινής απόφασης για τη θεραπευτική πορεία και της συμμετοχής της ασθενούς στις αποφάσεις,
ε) τις ρεαλιστικές προσδοκίες από την πλευρά των ασθενών.

Όσον αφορά τα εμπόδια που οι ασθενείς αντιμετωπίζουν ως τα πιο σημαντικά, είναι:

α) οι ελλιπείς δεξιότητες επικοινωνίας των γιατρών,
β) η έλλειψη εκπαίδευσης για την αποτελεσματική προσέγγιση του ασθενούς (ανακοίνωση δυσάρεστων νέων, ενημέρωση για τη θεραπευτική προοπτική, ευγένεια, ενσυναίσθηση κτλ,
γ) η ελλιπής ενημέρωση των ασθενών για τα ιατρικά δεδομένα, τις παρενέργειες των θεραπειών και την αντιμετώπισή τους καθώς και για το πλάνο των θεραπειών και
δ) η έλλειψη χρόνου του γιατρού.

Από την πλευρά των γιατρών, τα εμπόδια που εντοπίζουν στην επικοινωνία τους με τις ασθενείς περιλαμβάνουν:

α) την έλλειψη χρόνου σε συνάρτηση με τον αυξημένο αριθμό ασθενών,
β) την έλλειψη οργανωμένων/πιστοποιημένων μονάδων μαστού,
γ) τη συγχυτική εμπλοκή των συγγενών των ασθενών,
δ) τις προκαταλήψεις των ασθενών από προηγούμενες αρνητικές εμπειρίες και βιώματά τους,
ε) το ιατρικό shopping που προκύπτει από την ανάγκη των ασθενών για δεύτερη γνώμη,
στ) τη διαστρεβλωμένη άποψη της ασθενούς που βασίζεται σε ημιμάθεια και ελλιπείς πληροφορίες,
ζ) την έλλειψη θεσμού οικογενειακού γιατρού η) και την έλλειψη συνεργασίας με άλλες ιατρικές ειδικότητες.

Οι λύσεις και τα κοινά βήματα προς βελτίωση της επικοινωνίας ιατρών – ασθενών τα οποία προτείνουν από κοινού οι δύο πλευρές είναι:

α) η λειτουργία Πιστοποιημένων Μονάδων Μαστού βάσει των διεθνών προδιαγραφών με τη λειτουργία διεπιστημονικών Ογκολογικών Συμβουλίων,
β) η προώθηση αμοιβαίας εμπιστοσύνης ιατρού – ασθενούς, αποτελεσματικής επικοινωνίας και επωφελούς συνεργασίας,
γ) η διάθεση επαρκούς χρόνου κατά την πρώτη επαφή του ασθενούς με τον θεράποντα ιατρό
δ) Η δημιουργία συμμαχίας ασθενών και ιατρών με στόχο τη διεκδίκηση και την άσκηση πίεσης προς την Κυβέρνηση,
ε) η οργανωμένη αντιμετώπιση της παραπληροφόρησης των ασθενών από μη αξιόπιστες πηγές, όπως πχ το διαδίκτυο,
στ) η προσπάθεια αύξησης ελέγχου της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας
ζ) η κινητοποίηση των συλλόγων ασθενών με στόχο την αύξηση των χρόνων των ιατρικών ραντεβού.

> “Η διαδικασία συζήτησης μεταξύ γιατρών και ασθενών με θέματα που αφορούν στην βελτίωση της μεταξύ τους επικοινωνίας αποτελεί το πρώτο βήμα στην καλυτέρευση της σχέσης τους κι έχει θετικά αποτελέσματα και για τους δύο”

Συμπεράσματα - Επίλογος

Η διαδικασία συζήτησης μεταξύ γιατρών και ασθενών με θέματα που αφορούν στην βελτίωση της μεταξύ τους επικοινωνίας αποτελεί το πρώτο βήμα στην καλυτέρευση της σχέσης τους κι έχει θετικά αποτελέσματα και για τους δύο. Η ίδια η συμμετοχή των δύο σε μία τέτοια ενέργεια φαίνεται ότι αυτόματα αποτελεί βήμα αλλαγής, μιας και μέσω αυτής αναγνωρίζεται η σημασία της σχέσης και της βελτίωσής της. Ταυτόχρονα, τα χρήσιμα αποτελέσματα από το 1ο workshop έχουν αποτελέσει εφαλτήριο για μια σειρά νέων ενεργειών με στόχο την επίτευξη αυτής της βελτίωσης, λαμβάνοντας υπόψη το πλαίσιο λειτουργίας του ελληνικού συστήματος υγείας. ×

Βιβλιογραφία

1. Fong Ha J.,Longnecker N. (2010). Doctor –Patient communication: A review. Ochsner J. 10(1): 38–43.
2. Michie S, Miles J, Weinman J (2003) Patient-centredness in chronic illness: What is it and does it matter? Patient Education and Counseling 51: 197–206.
3. Ishikawa H, Hashimoto H, Kiuchi T (2013) The evolving concept of “patient-centeredness” in patient–physician communication research. Social Science & Medicine 96:147–153.
4. Αθανασάκης, Ζαβρας, Καραμπλη, Μυλωνά, Παβη, Τσιάντου ΕΣΔΥ (2015). Το ταξίδι των ασθενών με Καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα. Αθήνα

Το πρόγραμμα υλοποιήθηκε με την ευγενική χορηγία της εταιρείας Roche Hellas

Καμία απειλή δεν είναι μεγαλύτερη από την πίστη μας στη ζωή.

Στις απειλητικές για τη ζωή νόσους, απαντάμε με στοχευμένες θεραπείες, με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης, αντιμετωπίζοντας τον κάθε ασθενή σαν ιδιαίτερη περίπτωση.
Στην ευχή κάθε ανθρώπου να μην του συμβεί μια σοβαρή ασθένεια, απαντάμε με προληπτικές εξετάσεις που έχουν καταξιώσει τη Roche ως παγκόσμιο ηγέτη και στο χώρο των διαγνωστικών.
Κι όταν δεν έχουμε ακόμα απαντήσεις, συνεχίζουμε να τις αναζητάμε, πάντα με σεβασμό, στο πλευρό του ασθενή.

GREAT PLACE TO WORK® Best Workplaces 2014 Greece

GREAT PLACE TO WORK® Best Workplaces 2013 Greece

Roche

give.brighamandwomens.org

Σοφία Νέτα

JOHN R. GRAHAM
HEADACHE CENTER

1153 Centre Street, Suite 4H | Boston, MA 02130
P (617) 983-7580 | F (617) 983-7582

JOHN R. GRAHAM HEADACHE CENTER

Το John R. Graham Headache Center είναι η μεγαλύτερη κλινική κεφαλαλγίας στις ΗΠΑ. Αποτελεί Κέντρο του Faulkner Brigham and Women's Hospital (BWFH), ένα μη κερδοσκοπικό νοσοκομείο 162 κλινών που βρίσκεται στην Βοστώνη.

Μαζί με την Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ έχουν μακρά παράδοση αριστείας στην κλινική περίθαλψη ανθρώπων που πάσχουν από πονοκεφάλους, στην έρευνα για ανακάλυψη νέων θεραπειών για την αντιμετώπισή τους, αλλά και στην εκπαίδευση της επόμενης γενιάς επιστημόνων που ενδιαφέρονται να εστιάσουν στη συγκεκριμένη ειδικότητα. Αυτή άλλωστε είναι και η αποστολή του John R. Graham Headache Center: η παροχή συμβουλών και φροντίδας σε ασθενείς με διαταραχές κεφαλαλγίας, μέσω συμβουλευτικής και διαχείρισης, έρευνας, εκπαίδευσης και διδασκαλίας.

Το πρωτοποριακό Κέντρο έχει διεθνή αναγνώριση για την κλινική αριστεία, για τον πρωτοποριακό χαρακτήρα των νέων προσεγγίσεων στη θεραπεία της κεφαλαλγίας, και για την έρευνα σε γυναικεία θέματα, όπως επίσης και για τις κλινικές δοκιμές θεραπειών διαταραχών της κεφαλαλγίας. Εμπνευστής και ιδρυτής του Κέντρου ήταν ο John R. Graham (1909 - 1990), γνωστός σε όλο τον κόσμο για τη συμβολή του στον τομέα των πονοκεφάλων. Τα ενδιαφέροντά του περιελάμβαναν βασική παθοφυσιολογία της κεφαλαλγίας, την κλινική έρευνα, την περίθαλψη ασθενών και τη διδασκαλία. Αλλά η γνήσια κληρονομιά του αφορά στη μεγάλη καλοσύνη του και στην προσωπική επαφή με τους ασθενείς, βοηθώντας τους να κατανοήσουν και να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα κεφαλαλγίας τους. Γεννήθηκε στη Βοστώνη και αποφοίτησε με τιμητική διάκριση από την Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ. Το 1936 ανακάλυψε το έργο της ζωής του, όταν άρχισε να ερευνά τις αγγειακές μεταβολές της ημικρανίας υπό την καθοδήγηση του Dr. Harold Wolff, στη Νέα Υόρκη. Μετά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, επέστρεψε στην ιδιωτική πρακτική στη Βοστώνη και ίδρυσε την πρώτη κλινική κεφαλαλγίας, στο Γενικό Νοσοκομείο Μασσαχουσέτης. Ως λαμπρός νεαρός κλινικός ιατρός, επελέγη ως Επικεφαλής της Ιατρικής στο Νοσοκομείο Faulkner (1950 - 1974), συνεχίζοντας παράλληλα να ενδιαφέρεται για τη μελέτη και τη θεραπεία του πονοκεφάλου. Δημιούργησε την Κλινική Κεφαλαλγίας, η οποία τώρα φέρει το όνομά του, καθώς και το Ίδρυμα Ερευνών Κεφαλαλγίας στο Νοσοκομείο Faulkner.

Σήμερα, το John R. Graham Headache Center στελεχώνεται από άριστους νευρολόγους και ειδικούς επιστήμονες, οι οποίοι έχουν αφιερώσει τη ζωή τους στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας. Οι ασθενείς απευθύνονται στο συγκεκριμένο κέντρο γνωρίζοντας ότι θα λάβουν πλήρη αξιολόγηση για όλους τους τύπους πονοκεφάλων, όπως ημικρανία, κεφαλαλγία τύπου τάσης, αθροιστική κεφαλαλγία, χρόνιο σύνδρομο καθημερινής κεφαλαλγίας και δευτερογενή πονοκέφαλο, η οποία αξιολόγηση ξεκινά με λεπτομερή ιστορικό και νευρολογική εξέταση και περαιτέρω μπορεί να περιλαμβάνει εξειδικευμένη απεικόνιση, εργαστηριακές εξετάσεις και οσφυονωτιαία παρακέντηση. Το επιστημονικό προσωπικό ασπάζεται και ακολουθεί τη γενικότερη φιλοσοφία του Faulkner Brigham and Women's Hospital, η οποία είναι ανθρωποκεντρική. Ο καθένας ατομικά και όλοι μαζί ως ομάδα πρεσβεύουν ότι ο κόσμος περιστρέφεται γύρω από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους που εξαρτώνται από την εξαιρετική ιατρική περίθαλψη, τη δέσμευση για την ποιότητα και την προσοχή σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Τόσο η φιλική ατμόσφαιρα και το άνετο περιβάλλον, όσο και το προσωπικό, αποτελούν πτυχές της φροντίδας του Κέντρου. Το φιλικό και υποστηρικτικό περιβάλλον του John R. Graham Headache Center, που τόσο εκτιμούν οι ασθενείς, αλλά και η μοναδικότητα στην έρευνα, εφαρμογή και εκπαίδευση, το καθιστά ιδανικό τόπο περίθαλψης αλλά και επαγγελματικής ευκαιρίας. ×

/ www.newswise.com

TWYNSTA®

ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ + ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ

TWY-K01-0116

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.:
Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό, Αθήνα | Τηλ.: 210.89.06.300

Γραφείο Μακεδονίας-Θράκης:
Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6,
57001 Θέρμη, Θεσσαλονίκη | Τηλ.: 2310 424618

Pharmathen
Innovation inspired by life

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε
Λ. Κηφισίας 44, 151 25 Μαρούσι Αττικής,
Τ: 210 66 64 805-6, Φ: 210 66 64 804

www.pharmathen.com

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

Το αφιέρωμα στην ογκολογία επιμελήθηκε η Δρ. **Αθηνά Ν. Χριστοπούλου**, Διευθύντρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Ογκολογική Μονάδα, ΓΝ Πατρών

Cancer moonshot: Η δική μας ευθύνη

Η ιδέα του Cancer Moonshot είναι οτι έχουμε ήδη αρκετή γνώση γύρω από τη βιολογία του καρκίνου, έχουμε άλματα στην τεχνολογία που μας δίνουν απίστευτες δυνατότητες και έχουμε αρκετό ανθρώπινο δυναμικό και θέληση να εξαλείψουμε τον καρκίνο με το πρόσωπο που τον γνωρίζουμε τώρα.

registrypartners.com

CANCER MOONSHOT

Ilias Athanasiadis
MD, Medical Oncologist, Director of the Oncology Department, MITERA HOSPITAL

Η ιδέα αυτή, μαζί με το στρατηγικό σχέδιο και την οικονομική ενίσχυση που συνόδευσε την ιδέα, έχει αλλάξει ήδη τη στάση μας απέναντι στην νόσο και η ελπίδα είναι ήδη ισχυρή. Στην σημερινή Ελλάδα που πληρώνει μεγάλο κόστος σε ανθρώπινες ζωές από τον καρκίνο ποιά είναι η δική μας ευθύνη απέναντι στους ανθρώπους;

Η πρώτη απάντηση είναι οτι οφείλουμε να μεταφέρουμε στους ανθρώπους μας, ιατρούς, νοσηλευτικό προσωπικό και ασθενείς οτι ζούμε ήδη μια διαφορετική εποχή. Ο καρκίνος είναι μια ακόμη αρρώστια, όχι ένα μυστήριο. Η διαλεύκανση των μυστηρίων της βιολογίας του καρκίνου δημιουργεί ευκαιρίες για παρέμβαση, τροποποίηση της βιολογικής πορείας σε πολλούς καρκίνους, ακόμη και ευκαιρίες για ίαση. Η είσοδος της ανοσοθεραπείας έχει δημιουργήσει ευκαιρίες ακόμη και στα πιο απελπιστικά νοσήματα και οι προσδοκίες για επέκταση σε άλλες κακοήθειες είναι ένα όνειρο που ήδη γίνεται πραγματικότητα. Η κοινωνία πρέπει να συμμετέχει στον ενθουσιασμό και να τον αναπαράγει. Η θερμή πίστη στην μάχη κατά του καρκίνου μπορεί να είναι μεταδοτική στην κοινωνία. Η ογκολογική κοινότητα πρέπει να συντηρήσει την ελπίδα και να προσπαθήσει να γίνει πρωτοπόρος στην κοινωνία.

Σε δεύτερο επίπεδο, η ιατρική κοινότητα έχει ευθύνη να δώσει τη δυνατότητα σε κάθε ασθενή με καρκίνο να έχει έγκαιρη πρόσβαση σε ποιοτική Ογκολογική φροντίδα. Η πορεία ενός καρκίνου είναι μια σειρά απο χαμένες ευκαιρίες και οι ουσιαστικές ευκαιρίες παρέχονται στα πρώτα βήματα. Ο ογκολόγος πρέπει να έχει ρόλο απο τις πρώτες θεραπευτικές αποφάσεις και δεν πρέπει η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση να είναι μέρος της καθημερινής ρουτίνας σε ένα γενικό νοσοκομείο. Η σωστή ιστολογική ταυτοποίηση και η μοριακή ανάγνωση του όγκου προσφέρουν δυνατότητες για εξατομίκευση που είναι ιδιαίτερα αποδοτικές στις πρώτες θεραπείες ενός καρκίνου.

Επιπλεόν, οι ογκολογικές κοινότητες είναι υπεύθυνες απέναντι στην κοινωνία για την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων screening, πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης για τον καρκίνο. Η διείσδυση των προγραμμάτων αυτών σε όλα τα στρώματα του πληθυσμού, η αντίληψη οτι η καταπολέμηση του καπνίσματος και η πρόληψη της παχυσαρκίας αποτελεί ζωτική ανάγκη και ευθύνη απέναντι στις επόμενες γενιές πρέπει να διαπεράσει την κοινωνία μας. Πρέπει να πείσουμε την Πολιτεία που ήδη πληρώνει μεγάλο κόστος για ογκολογικές θεραπείες οτι η ποιοτική Ογκολογική φροντίδα παρέχει αξία στα χρήματα που ξοδεύουμε και είναι προτεραιότητα για τους ανθρώπους. Η Ογκολογία γιγαντώθηκε σαν ειδικότητα όταν προσέφερε ίαση και έσωσε ανθρώπινες ζωές, τώρα είναι η ώρα να κάνει μια επανάσταση και να αλλάξει τη στάση της κοιωνίας απέναντι στον καρκίνο με το Cancer Moonshot!

Στα παιδικά μας χρόνια το να πατήσει ο άνθρωπος το φεγγάρι ή να επισκεφθεί άλλους πλανήτες ακουγόταν επιστημονική φαντασία. Κάποιοι πίστεψαν οτι ήταν εφικτό. Η προόδος της επιστήμης και της τεχνολογίας υποστηρίζει την ιδέα οτι ο καρκίνος μπορεί να χτυπηθεί τώρα. Εν τω μεταξύ ζωές χάνονται και η ανθρώπινη αγωνία είναι εκκωφαντική. Πρέπει να στηρίξουμε την ελπίδα και να φέρουμε την πρόοδο και τις θεραπευτικές εφαρμογές άμεσα και για τον Έλληνα ασθενή. Οι καιροί ού μενετοί! ×

Η τεχνητή νοημοσύνη στην ογκολογία

Οι ογκολόγοι έχουν συνειδητοποιήσει ότι ο καρκίνος δεν είναι μια απλή ασθένεια, διότι ο όγκος του κάθε ασθενούς είναι μοναδικός όπως και ο ίδιος ο άνθρωπος. Οι ατομικοί φάκελοι των ασθενών περιέχουν έναν πλούτο πληροφοριών για την αντίδραση σε διαφορετικές θεραπευτικές μεθόδους, καθώς και την εμφάνιση και βιολογία του καρκίνου. Ωστόσο, μέχρι το πρόσφατο παρελθόν αυτός ο τεράστιος όγκος δεδομένων παρέμενε ανεκμετάλλευτος λόγω της δυσκολίας πρόσβασης, οργάνωσης και διάθεσης εντός της ιατρικής και της επιστημονικής κοινότητας.

Ιωάννης Π. Μπουκοβίνας,
Παθολόγος - Ογκολόγος

Είναι ανθρωπίνως αδύνατο να εξεταστούν όλα αυτά τα στοιχεία από έναν ερευνητή ώστε να διατυπώσει ακολούθως μια υπόθεση Η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να διαχειριστεί, να επεξεργαστεί και να καταστήσει γόνιμο θεραπευτικά για τον κάθε ασθενή αυτό τον όγκο δεδομένων.

Στο San Francisco, η εταιρεία Enlitic υπόσχεται την δημιουργία ιατρικών συσκευών με νοημοσύνη ικανή για την ερμηνεία ακτινογραφιών, υπερήχων και άλλων μεθόδων απεικόνισης με στόχο την αναγνώριση όγκων με ασύλληπτη ταχύτητα και ακρίβεια, συγκριτικά με εκείνη ενός ιατρού. Η βασική ιδέα εδώ είναι ότι, αν μια μηχανή διαθέτει χιλιάδες εικόνες ανάπτυξης καρκίνων θα αρχίσει να κατανοεί μοτίβα εξέλιξης και να τα εντοπίζει μόνη της. Προφανώς ο στόχος αυτών των συσκευών δεν είναι ν' αντικαταστήσουν τους ακτινολόγους, αλλά η εξοικονόμηση χρόνου.

Σε μια διαφορετική κατεύθυνση αξιοποίησης της τεχνητής νοημοσύνης κινείται το Foundation Medicine η οποία επικεντρώνεται στους γενετικούς και μοριακούς δείκτες του ασθενούς προκειμένου να δημιουργήσει εξατομικευμένες θεραπείες για την αντιμετώπιση επιμέρους καρκίνων. Εδώ η τεχνητή νοημοσύνη δεν υποκαθιστά τον ιατρό όσον αφορά την τελική επιλογή της θεραπείας, αλλά προσφέρει εξατομικευμενές εναλλακτικές ανάμεσα στις οποίες επιλέγει ο ιατρός.

Μια από τις πλέον φιλόδοξες εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στην αντιμετώπιση του καρκίνου επιχειρεί η εταιρεία Berg με έδρα την Βοστώνη. Σε συνεργασία με ένα δίκτυο πανεπιστημίων, νοσοκομείων ακόμη και του υπουργείου αμύνης οι υπερυπολογιστές της Berg έχουν πετύχει ν' αναλύσουν χιλιάδες ατομικούς φακέλους ασθενών και βιοψίες με σκοπό την εύρεση νέων καρκινικών δεικτών και φαρμακευτικών αγωγών. Από την σύλληψη και την ανάπτυξη ενός φαρμάκου μέχρι την διάθεσή του μεσολαβούν συνήθως γύρω στα δεκαπέντε χρόνια με ποσοστό επιτυχίας περίπου 5%. Η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα και πολυέξοδη για τις φαρμακευτικές εταιρείες και ανυπόφορη για τους ασθενείς που ξοδεύουν χρόνια αναμένοντας ένα καινούργιο φάρμακο με την ελπίδα ότι θα τους βοηθήσει. Χάρη στην χρήση της τεχνητής νοημοσύνης, που επανακαθορίζει την διαδικασία παρασκευής φαρμάκων, τα έξοδα υποδιπλασιάζονται και ο χρόνος μειώνεται σημαντικά. Η προσπάθεια αυτή, που έχει ως απώτερο στόχο την ανακάλυψη του καρκινικού κώδικα, οδήγησε στην δημιουργία και ανάπτυξη του πρώτου καρκινικού φαρμακού ως προϊόν έρευνας με την χρήση τεχνητής νοημοσύνης. Το BPM 31510, το οποίο βρίσκεται πλέον στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, επαναπρογραμματίζει τον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων επιφέροντας τον θάνατό τους.

Η πλέον προσιτή εφαρμογή είναι το δίκτυο πληροφοριών ιατρικών φακέλων που δημιούργησε το ASCO, με το όνομα CancerLinQ™. Με τη συγκέντρωση τεράστιων ποσοτήτων real-world data επιθυμεί να βελτιώσει την ποιότητα και την αξία της ογκολογικής φροντίδας.

Ένας πρόδηλος κίνδυνος είναι βέβαια η κατάχρηση των ιατρικών δεδομένων, δηλαδή η αξιοποίησή τους από τρίτους με στόχο διαφορετικό από την αποκατάσταση της υγείας του ασθενούς. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο εκμετάλλευσης από ασφαλιστικές εταιρείες, μελλοντικούς εργοδότες, ή διαφημιστικές εταιρείες. Είναι δε τόσο τεράστιος ο όγκος τους που δύσκολα μπορούμε να γνωρίζουμε εκ των προτέρων τι είδους πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν από αυτά. Όσο σημαντικοί και αν είναι αυτοί οι κίνδυνοι όμως - και δίχως να θέλω σε καμία περίπτωση να τους υποτιμήσω - προτιμώ ν' αναδείξω τα ωφέλη προκρίνοντας μια προσεκτικά αισιόδοξη στάση. Ασφαλώς, η τεχνητή νοημοσύνη δεν αποτελεί πάνακεια και πιθανώς να μην οδηγήσει σε μια και μοναδική θεραπεία του καρκίνου επειδή ο καρκίνος είναι μια προσωπική, αν μπορώ να την χαρακτηρίσω κατ' αυτό τον τρόπο, ασθένεια. Ωστόσο, ανοίγει αφάνταστες μέχρι πρότινος δυνατότητες ως προς την επεξεργασία των ιατρικών δεδομένων σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο αναλύοντας εκατομμύρια εγγράφων υγείας. Επιτρέπει τον σχεδιασμό πληθώρας σύνθετων στρατηγικών θεραπείας οι οποίες εξισορροπούν με ηθικό τρόπο τις ανάγκες των ασθενών με τις απαιτήσεις της επιστήμης. Επίσης, με την συνδρομή της τεχνητής νοημοσύνης επιταχύνεται, αλλά και βελτιώνεται, η διαδικασία παρασκευής των φαρμάκων επειδή, εκτός των άλλων, γίνεται ευκολότερη η τροποποίηση των επιστημονικών υποθέσεων με βάση νέα εμπειρικά δεδομένα. Τα παραπάνω οδηγούν στην βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών αλλά και στην παράταση του χρόνου ζωής, ή ακόμη, σε πολλές περιπτώσεις, στην επιτυχημένη και οριστική θεραπεία. ×

Τα νέα του ASCO 2017

Η Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας οργάνωσε το ετήσιο συνέδριο της στο Σικάγο, αρχές Ιουνίου 2017.

etop-eu.org

Πάρις Κοσμίδης
Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής,
Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική,
Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Περισσότεροι από 30.000 ογκολόγοι και άλλοι επιστήμονες συμμετείχαν στις εργασίες του. Είχαμε την ευκαιρία να παρακολουθήσουμε ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις για διάφορες μορφές καρκίνου. Κάποιες, έστω και λίγες, ήσαν πολύ σημαντικές διότι άλλαζαν τον τρόπο σκέψης μας στην αντιμετώπιση ορισμένων τύπων καρκίνου. Θα παραθέσουμε παρακάτω, ανά όργανο, μελέτες που παρουσιάσθηκαν που θεωρούμε ότι θα έχουν σημασία για κάθε ενδιαφερόμενο.

Καρκίνος μαστού μεταστατικός
Χημειοθεραπεία

Τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη (MARIANNE) πρώτης γραμμής θεραπεία με Trastuzumab emtansine (T-DM1) ± Pertuzumab (P) vs Trastuzumab + Taxane (HT) σε HER-2 θετικές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού. Μετά από παρακολούθηση 54 μηνών, και αφού είχαν διαπιστωθεί 512 θάνατοι, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στις 3 ομάδες ασθενών (50.9, 53.7 και 51.8 μήνες). Ασθενείς που έλαβαν T-DM1 είχαν σαφώς μικρότερη τοξικότητα.

Μελέτη φάσης III (ALTERNATIVE) σε γυναίκες μεταεμμηνοπαυσιακές με HER-2 θετικό, HR-θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Έγινε σύγκριση πρώτης γραμμής θεραπεία με Lapatinib (L) + Trastuzumab (T) και αναστολείς αρωματάσης (AI) vs T+AI vs L+AI. Τυχαιοποιήθηκαν 355 ασθενείς. Οι ανταποκρίσεις ήταν σημαντικά περισσότερες στο συνδυασμό αντι-HER-2 φαρμάκων (32%, 14%, 19%). Ο χρόνος χωρίς υποτροπή (PFS) ήταν μακρύτερος στον συνδυασμό (11 μήνες) σε σύγκριση με Trastuzumab (5.7 μήνες) και Lapatinib (8.3 μήνες). Η τοξικότητα ήταν εντονότερη στον συνδυασμό.

Στοχευμένη θεραπεία

Η μελέτη OlympiAD είναι φάσης III τυχαιοποιημένη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού HER-2 αρνητικό και BRCA μετάλλαξη. Συγκρίθηκε ο αναστολέας PARP, Olaparib με χημειοθεραπεία. Οι γυναίκες είχαν είτε θετικούς είτε αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και είχαν λάβει πριν δύο γραμμές χημειοθεραπείας, και όπου έπρεπε ορμονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν για πρώτη φορά υπεροχή του Olaparib. Αύξησε το ελεύθερο νόσου διάστημα κατά 3 μήνες. Η ομάδα ελέγχου έλαβε χημειοθεραπεία με τα φάρμακα Καπεσιταμπίνη, Βινορελμπίνη ή Εριμπουλίνη. Οι μεταστάσεις μειώθηκαν σε μέγεθος κατά 60% στους ασθενείς με Olaparib έναντι 29% την ομάδα ελέγχου. Ναυτία και αναιμία ήταν οι κυριότερες παρενέργειες του Olaparib.

Μελέτη φάσης II σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού με BRCA μετάλλαξη όπου έγινε εκτίμηση του αναστολέα PARP/Talazoparib (TALA). Ογδόντα τέσσερις γυναίκες που είχαν λάβει πολλαπλές χημειοθεραπείες, περιλαμβανομένης της πλατίνας έλαβαν Talazoparib 1mg/ημέρα. Η ανταπόκριση ήταν 24% σε BRCA1 και 34% σε BRCA2. Ανταποκρίσεις σε τριπλά αρνητικούς καρκίνου ανήλθαν σε 26%. Η κύρια παρενέργεια ήταν μυελοτοξικότητα.

Σε ανάλυση συγκεντρωτικών στοιχείων ασθενών από διάφορες μελέτες διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης Bevacizumab σε ορμονική πρώτης γραμμής θεραπεία σε HER-2 αρνητικό, ER-θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Σε 749 ασθενείς που μελετήθηκαν ο χρόνος χωρίς επιδείνωση (PFS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (19 vs 14.3 μήνες) στην ομάδα των ασθενών που έλαβε και Bevacizumab. Όμως η συνολική επιβίωση ήταν όμοια και στις δύο ομάδες ασθενών. Οι ανταποκρίσεις ήταν καλύτερες στην ομάδα της Bevacizumab (61% vs 40%) σε σύγκριση με τις ασθενείς που έλαβαν μόνο ορμονοθεραπεία.

Ορμονοθεραπεία

Σε διπλή - τυφλή μελέτη φάσης III (MONARCH 2), σε ασθενείς με γενικευμένο καρκίνο μαστού HR+/HER-2 αρνητικό που είχαν λάβει προηγουμένως άλλες θεραπείες, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του Abemaciclib που είναι αναστολέας του CDK 4/6. Τυχαιοποιήθηκαν 669 ασθενείς. Η προσθήκη του Abemaciclib στην Fulvestrant ελάττωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 45% έναντι της Fulvestrant μόνης. Η βελτίωση του PFS ήταν 7,1 μήνες. Οι ανταποκρίσεις

στον συνδυασμό ανήλθαν στο 48,1% έναντι 21,3% στην μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός Abemaciclib παρουσίασε περισσότερες παρενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, ουδετεροπενία και εξάντληση.

Στην μελέτη MONALEESA-2 φάσης III εξετάσθηκε η αποτελεσματικότητα του Ribociclib, που είναι αναστολέας CDK 4/6, σε συνδυασμό με Letrozole σε ασθενείς με HER-2 αρνητικό, ER-θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Τυχαιοποιήθηκαν 668 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο συνδυασμός ήταν υπέρτερος κατά 9,3 μήνες στο PFS έναντι της Letrozole μονοθεραπείας. Οι ανταποκρίσεις ήταν 42,5% στον συνδυασμό έναντι 28,7% στην Letrozole. Οι παρενέργειες του Ribociclib ήταν κυρίως ουδετεροπενία, ναυτία, αδυναμία.

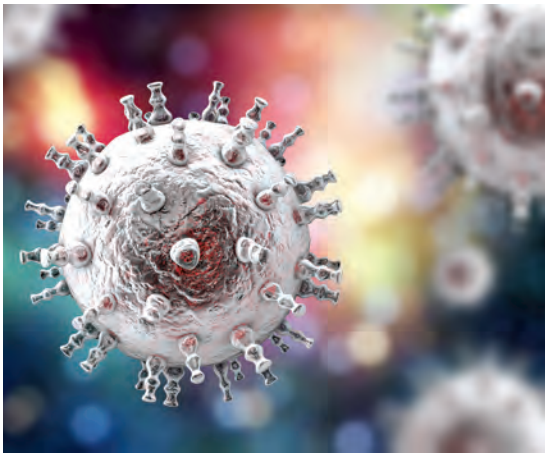
Σε μελέτη φάσης II το Palbociclib, που είναι αναστολέας CDK 4/6, χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ορμονικό σκεύασμα που οι ασθενείς ελάμβαναν και είχαν αναπτύξει αντοχή. Ο πληθυσμός ήταν μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HER-2 αρνητικό ER-θετικό μεταστατικό καρκίνωμα μαστού. Το Palbociclib χορηγήθηκε είτε μόνο του, είτε με την ορμόνη. Τυχαιοποιήθηκαν 115 ασθενείς. Το PFS του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερο (10,8 μήνες vs 6,5) σε σύγκριση με την ορμόνη μονοθεραπεία.

Το Palpociclib επίσης χορηγήθηκε μαζί με Letrozole και συγκρίθηκε με την Letrozole σαν μονοθεραπεία ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Το PFS ήταν 20,2 μήνες vs 10,2 μήνες υπέρ του συνδυασμού ενώ οι αρχικές ενδείξεις για συνολική επιβίωση δείχνουν τις εξής διαφορές (37,5 μήνες vs 34,5). Είναι βέβαιο ότι περισσότεροι ασθενείς θα απαιτηθούν για τα πιο ώριμα συμπεράσματα.

Ανοσοθεραπεία

Το Pembrolizumab σαν μονοθεραπεία χορηγήθηκε σε τριπλά αρνητικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα ήταν συγκρατημένα ικανοποιητικά ιδιαίτερα σε υποκατηγορίες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες παρενέργειες (KEYNOTE – 086). Η ανταπόκριση ήταν 4,7%, η σταθερή νόσος 20,6% και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης 6,3 μήνες. Οι ανταποκρίσεις ήταν ανεξάρτητες από το PD-L-1. Οι παρενέργειες ήπιες και συνήθεις.

Στην μελέτη I-SPY 2 το Pembrolizumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με Taxol, και ακολούθως Adriamycin και Cyclophosphamide, σαν νεοεπικουρική θεραπεία σε καρκίνο μαστού υψηλού κινδύνου. Εξήντα εννέα ασθενείς με είτε τριπλά αρνητικό καρκίνο, είτε με ER θετικούς και HER-2 αρνητικό μελετήθηκαν. Η μελέτη ήταν φάσης II, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσθήκη Pembrolizumab τριπλασιάσε τις πλήρεις υφέσεις στην ιστολογική εξέταση (60% vs 20%), όσον αφορά τις τριπλά αρνητικές γυναίκες, ενώ στις HER-2 αρνητικές ER θετικές οι διαφορές ήταν 34% vs 13%.



> “Οι ανταποκρίσεις ήταν 56,7% στο Pembrolizumab vs 30,2% στην χημειοθεραπεία. Σε 12 μήνες η επιβίωση με το Pembrolizumab ήταν 76% vs 69,3 με την χημειοθεραπεία. Η διάμεση επιβίωση δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί. Grade 3 τοξικότητα ήταν 39% για το Pembrolizumab vs 29% για την χημειοθεραπεία, και ήσαν οι αναμενόμενες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 10,1 μήνες για το Pembrolizumab vs 4,9 μήνες για την χημειοθεραπεία”

Καρκίνος προστάτη

Η μελέτη LATITUDE περιέλαβε 1.199 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα μεταστατικό υψηλού κινδύνου καρκίνο προστάτη. Η μελέτη ήταν φάσης 3 και το Abiraterone και Prednisone χορηγήθηκαν συγχρόνως με τον κλασικό ανδρογονικό αποκλεισμό. Ασθενείς υψηλού κινδύνου περιέλαβε όσους είχαν 2 από τις 3 ακόλουθες ενδείξεις: Gleason score μεγαλύτερο του 8, τρεις τουλάχιστον οστικές μεταστάσεις, και σπλαχνική νόσο. Ο συνδυασμός έδειξε πιο αποτελεσματικός. Ο κίνδυνος επιδείνωσης του PSA ελαττώθηκε κατά 70%. Η μείωση του κινδύνου θανάτου από τον καρκίνο προστάτη μειώθηκε κατά 38%. Η συνολική επιβίωση σε 3 χρόνια ήταν 68% για τον συνδυασμό και 49% για την ομάδα ελέγχου. Η διάμεση ολική επιβίωση δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί. Οι παρενέργειες ήταν περισσότερες στον συνδυασμό, γνωστές από την εμπειρία με το Abiraterone.

Σε μελέτη φάσης II τυχαιοποιημένη σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτη οι Abiraterone και Prednisone συγκρίθηκαν με το Enzalutamide με δυνατότητα διασταύρωσης. Η μελέτη περιέλαβε 202 ασθενείς μη προθεραπευμένους. Στις 12 εβδομάδες οι ασθενείς που εμφάνισαν μείωση του PSA κατά 50% τουλάχιστον ήταν 73% στο σκέλος της Enzalutamide και 53% στο Abiraterone. Ο χρόνος επιδείνωσης του PSA ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες.

Πιλοτική μελέτη 25 ασθενών με ορμονοάντοχο γενικευμένο καρκίνο προστάτη που είχαν λάβει όλες τις ορμονικές θεραπείες. Οι ασθενείς έλαβαν Durvalumab 1500mg ΕΦ κάθε 28ημέρες και Olaparib 300mg per os κάθε 12ώρες. Το PSA ελαττώθηκε περισσότερο από 50% σε 71% των ασθενών τουλάχιστον για 2μήνες. Το PFS ήταν 7,8 μήνες. Η τοξικότητα περιελάμβανε ναυτία, μυελοτοξικότητα, αδυναμία και αναπνευστικές λοιμώξεις.

Όγκοι εγκεφάλου

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II TAVAREC της EORTC ολοκληρώθηκε. Ασθενείς στην πρώτη υποτροπή από γλοίωμα grade II/III χωρίς το Ip/I99 delection είχαν λάβει είτε Temozolomide μόνη της, είτε σε συνδυασμό με Bevacizumab. Οι 155 ασθενείς αναλύθηκαν και δεν βρέθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση και το PFS. Η δωδεκάμηνη επιβίωση ήταν 61% στην μονοθεραπεία και 55% στον συνδυασμό. Γενικά η επιβίωση ήταν σαφώς καλύτερη στους ασθενείς με IDH1/2 μετάλλαξη.

Σε μια μικρή μελέτη 24 ασθενών με υποτροπιάζον γλοίωμα και BRAFV600 μετάλλαξη δόθηκε Vemurafenib 960mg δύο φορές την ημέρα. Ένας ασθενής ανταποκρίθηκε μερικώς, 5 είχαν σταθερή νόσο και οι υπόλοιποι πρόοδο νόσου. Παρενέργειες ήσαν οι γνωστές από την εμπειρία μελανώματος.

Σε μεταστατικό καρκίνο μαστού στον εγκέφαλο σε ασθενείς με HER-2 θετική νόσο ο συνδυασμός Neratinib (αναστολέας EGFR/HER-2) και Capecitabine έχει δραστηριότητα με μείωση των όγκων κατά 50%. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

Καρκίνος νεφρού

Ο συνδυασμός Epacadostat, που είναι IDO αναστολέας, και Pembrolizumab χορηγήθηκαν σε 33 ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού. Στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως έως μια θεραπεία η ανταπόκριση ήταν 47%. Οι παρενέργειες ήταν ήπιες.

Η μελέτη JAVELIN Renal 100 περιέλαβε 55 ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού. Χορηγήθηκε ο συνδυασμός Avelumab με Axitinib σαν αρχική θεραπεία. Οι πλήρεις ανταποκρίσεις ήταν 5,5%, οι μερικές 52,7% και ο έλεγχος της νόσου 78,2%. Οι συνηθέστερες παρενέργειες ήταν διάρροια, υπέρταση, αδυναμία.

Μελέτη φάσης II σε 305 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο νεφρού που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Συγκρίθηκαν Atezolizumab και Bevacizumab vs Atezolizumab vs Sunitinib. Στο 54% των PD-L-1 θετικών ασθενών το PFS ήταν 14,7 μήνες για τον συνδυασμό, 5,5 μήνες για το Atezolizumab και 7,8 μήνες για το Sunitinib.

Μελέτη φάσης III επικουρικής θεραπείας Pazopanib μετά νεφρεκτομή, σε 1538 ασθενείς. Στη δόση των 800mg η μείωση κινδύνου υποτροπής ήταν 30% vs 20% στην ομάδα ελέγχου. Όμως η τοξικότητα ήταν μεγάλη. Στη δόση των 600mg δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Γαστρεντερικός καρκίνος

Καρκίνος στομάχου

Στην μελέτη KEYNOTE 059 259 ασθενείς έλαβαν Pembrolizumab 200mg κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς είχαν καρκίνο του στομάχου, είτε της γαστροοισοφαγικής συμβολής, είτε του στομάχου, και είχαν λάβει τουλάχιστον 2 θεραπείες. Πλήρη ύφεση είχαν 2,3% των ασθενών και μερική ύφεση 9,3%. Σταθεροποίηση της νόσου είχαν 27% ενώ η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 8,4μήνες. Ασθενείς με PD-L-1 όγκους είχαν καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης στους ασθενείς με MSI-H, αν και λίγοι, τα αποτελέσματα ήταν πιο ενθαρρυντικά. Οι παρενέργειες ήταν αναμενόμενες.

Roche

ΞΕΠΕΡΝΩΝΤΑΣ ΤΙΣ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ[1,2]

ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΟΥΣ **ALK+** ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το Alecensa ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib[3]

Βιβλιογραφία:
1. Ou SI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rear ranged non–small-cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol. 2016;34:661-668. **2.** Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al; on behalf of the study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:234-242. **3.** Alecensa Summary of Product Characteristics.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.

ALECENSA®
alectinib 150 mg capsules

ROCHE (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών 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)

Η εταιρεία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

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. Επιτρέπει 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) Α.Ε. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

ALECENSA-NSCLC_2_0517

Καρκίνος ήπατος

Στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, στη μελέτη REFLECT, 954 ασθενείς συγκρίθηκαν το Lenvatinib έναντι του γνωστού Sorafenib, σαν πρώτης γραμμής θεραπεία. Το PFS ήταν 8,9 μήνες στο Lenvatinib και 3,7 μήνες στο Sorafenib. Οι ανταποκρίσεις ήταν 24,1% και 9,2% αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση ήταν 19,5 μήνες και 16,3 μήνες αντίστοιχα. Στους ασθενείς με α-φετοπρωτεϊνη άνω του 200ng\ml οι διαφορές στην επιβίωση ήταν μικρότερες (10,4 vs 8,2 μήνες). Οι παρενέργειες ήσαν περισσότερες στο Lenvatinib και κυρίως υπέρταση, διάρροια, ανορεξία, αδυναμία.

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη (BILCAP) ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του χολαγγειακού δένδρου χωρίσθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη με 224 ασθενείς απλώς τέθηκαν σε παρακολούθηση. Οι υπόλοιποι 223 ασθενείς έλαβαν καπεσιταμπίνη 1250 mg\m^2 δύο φορές την ημέρα για 8 κύκλους. Η διάμεση επιβίωση ήταν 51,1 μήνες στην ομάδα της καπεσιταμπίνης και 36,4 μήνες στην ομάδα ελέγχου. Το PFS ήταν 24,6 μήνες έναντι 17,6 μήνες αντίστοιχα. Οι σημαντικές αυτές διαφορές καθιστούν την επικουρική θεραπεία απαραίτητη στους ασθενείς αυτούς.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Προοπτική μελέτη σύνθεσης αποτελεσμάτων από 6 φάσης III ταυτόχρονες μελέτες Αμερικής, Ευρώπης, Ασίας (IDEA). Ίσως η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη με συνολικά 12.800 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου C που χειρουργήθηκαν και ακολούθως έλαβαν χημειοθεραπεία, είτε FOLFOX (60%), είτε XELOX (40%). Η τυχαιοποίηση είχε σαν στόχο την δημιουργία 2 ομάδων, 3 και 6 μηνών στην διάρκεια της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Το DFS στα 3 χρόνια ήταν 74,6% για τους 6 και 75,5% για τους 3 μήνες. Ιδιαίτερα για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου T3, N1 το DFS ήταν 83,1% vs 83,3% αντίστοιχα. Στους ασθενείς με τους 3 μήνες θεραπεία η νευροτοξικότητα μειώθηκε κατά 30%. Οι ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής ήταν το 60% των ασθενών, ενώ το 40% είχαν υψηλό κίνδυνο (T4,N2). Αν και τα αποτελέσματα είναι πρώιμα και ετερογενή στην κλινική πρακτική, τουλάχιστον οι ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής καρκίνο παχέος εντέρου μπορούν να αντιμετωπισθούν με 3 μήνες χημειοθεραπεία με στόχο την μείωση της νευροτοξικότητας.

Larotrectinib είναι ο μόνος γνωστός αναστολέας του TRK. TRK fusion ανακαλύφθηκε στον καρκίνο του παχέος εντέρου το 1982. Έκτοτε έχει βρεθεί και σε άλλους όγκους όπως πάγκρεας, πνεύμονες, σάρκωμα, μελάνωμα αλλά και σε παιδιατρικούς όγκους. Η μελέτη έγινε σε 55 ασθενείς και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά. Οι ανταποκρίσεις έφθασαν το 76% με 12% πλήρεις. Πολλοί ανεγχείρητοι όγκοι έγιναν χειρουργήσιμοι. Οι παρενέργειες ήσαν ασήμαντες. Ζάλη και αδυναμία.

Σάρκωμα

SARCO28 είναι μια πολυκεντρική μελέτη που αξιολογεί το Pembrolizumab σε σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει 1 – 2 προηγούμενες θεραπείες. Οι ανταποκρίσεις έφθασαν το 18% και περιελάμβαναν ιστολογικούς τύπους όπως: αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα, λιποσάρκωμα και συνοβιακό σάρκωμα. PFI ήταν 18 εβδομάδες και η διάμεση επιβίωση 49 εβδομάδες. Από τα σαρκώματα οστών, ανταποκρίσεις παρουσιάσθηκαν σε οστεοσάρκωμα και χονδροσάρκωμα. Το PD-L-1 ήταν θετικό σε λίγες περιπτώσεις αλλά συνδυάσθηκε με ανταποκρίσεις.

Η μελέτη PERSIST-5 περιέλαβε 91 ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πρωτοπαθούς (GIST) γαστρεντερικού στρωματικού όγκου που έλαβαν Imatinib σε μία προσπάθεια να εκτιμηθεί η διάρκεια της συμπληρωματικής θεραπείας. Η επιβίωση χωρίς νόσο για 5 και 8 χρόνια ήταν 90% και 81% αντίστοιχα. Η ολική επιβίωση ήταν 95% και για τα 5 και 8 χρόνια. Οι παρενέργειες ήταν οι συνήθεις. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του Imatinib για 5 χρόνια για πρόληψη από υποτροπή GIST.

Μελάνωμα

Στην μελέτη φάσης II ENCORE 601 έγινε προσπάθεια να αντιστραφεί η αντίσταση που αναπτύχθηκε στους PD-1/PD-L-1 παράγοντες στο μεταστατικό μελάνωμα. Χορηγήθηκε ο συνδυασμός Pembrolizumab και Entinostat που είναι HDAC αναστολέας σε ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab. Αν και ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός εντούτοις παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις. Η μελέτη συνεχίζεται.

Μελέτη φάσης II με τον συνδυασμό Dabrafenib και Trametinib σε ασθενείς με BRAFV600 θετικό μελάνωμα και εγκεφαλικές μεταστάσεις. Μελετήθηκαν 125 ασθενείς και βρέθηκαν τα εξής αποτελέσματα. Ολική επιβίωση για 6 μήνες ήταν 79%. Διάμεση επιβίωση 10,8 μήνες. Η ανταπόκριση ήταν 58%. PFS ήταν 5,6

> “Εκ των ασθενών αυτών που είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις προέρχονται τα κάτωθι αποτελέσματα. Σε 46 ασθενείς οι ανταποκρίσεις ήταν 70% με το Osimertinib σε σχέση με 31% στο σκέλος της χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνα. Ο χρόνος χωρίς επιδείνωση ήταν 11,7 μήνες στο Osimertinib vs 5,6 μήνες στην χημειοθεραπεία. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 8,9 μήνες vs 5,7 μήνες αντίστοιχα. Ο έλεγχος της νόσου ήταν 93% vs 63% αντίστοιχα”

μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες παρενέργειες.
Μελέτη με 66 ασθενείς με μελάνωμα και εγκεφαλικές μεταστάσεις έλαβαν, είτε Nivolumab, είτε Nivolumab και Ipilimumab. Και οι δύο θεραπείες έδειξαν δραστικότητα. Ο συνδυασμός ήταν κατώτερος σε BRAF θετικούς που είχαν λάβει στοχευμένη θεραπεία. Οι ασθενείς που είχαν συμπτώματα, είτε λεπτομηνιγγική προσβολή, είτε προηγούμενη ακτινοθεραπεία, είχαν πολύ πτωχή πρόγνωση.

Καρκίνος πνεύμονος

Μη μικροκυτταρικός
Επικουρική θεραπεία
Τυχαιοποιημένη μελέτη 222 ασθενών σταδίου II – IIA μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος με θετική μετάλλαξη EGFR μετά πλήρη χειρουργική αφαίρεση χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη έλαβε Gefitinib 250mg ημερησίως για 24 μήνες και η δεύτερη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 3 χρόνια για υποτροπή. Το διάμεσο χρονικό διάστημα για υποτροπή ήταν 28,7 μήνες για το Gefitinib και 18 μήνες για την χημειοθεραπεία, που αντιπροσωπεύει σημαντική μείωση 40% για υποτροπή στο σκέλος Gefitinib. Τρία χρόνια ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 34% στην ομάδα Gefitinib και 27% για την ομάδα χημειοθεραπείας. Είναι μια ελπιδοφόρα μελέτη, και εφόσον στην παρακολούθηση των ασθενών αποδειχθεί όφελος συνολικής επιβίωσης τότε το Gefitinib μπορεί να αποτελέσει θεραπεία εκλογής σαν επικουρική θεραπεία στην υποομάδα αυτή.

Στοχευμένη θεραπεία
Η AURA3 είναι τυχαιοποιημένη διεθνής μελέτη που εκτιμά το Osimertinib σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, μεταστατικό, που φέρουν την μετάλλαξη T790M, που έχουν στο παρελθόν λάβει EGFR-TKI θεραπεία. Εκ των ασθενών αυτών που είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις προέρχονται τα κάτωθι αποτελέσματα. Σε 46 ασθενείς οι ανταποκρίσεις ήταν 70% με το Osimertinib σε σχέση με 31% στο σκέλος της χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνα. Ο χρόνος χωρίς επιδείνωση ήταν 11,7 μήνες στο Osimertinib vs 5,6 μήνες στην χημειοθεραπεία. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 8,9 μήνες vs 5,7 μήνες αντίστοιχα. Ο έλεγχος της νόσου ήταν 93% vs 63% αντίστοιχα. Στους ασθενείς που είχαν λάβει ακτινοβολία έως πριν 6 μήνες τα αποτελέσματα της ανταπόκρισης ήταν 64% vs 22% αντίστοιχα. Αν η ακτινοβολία ήταν πλέον των 6 μηνών, είτε καθόλου ακτινοβολία, τα αντίστοιχα αποτελέσματα ήταν 34% vs 16%. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά διότι με το Osimertinib οι επιβιώσεις στους ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις προσομοιάζουν τους ασθενείς ελεύθερους εγκεφαλικής νόσου.
Μελέτη διεθνής, τυχαιοποιημένη, (ALEX) με 303 ασθενείς σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος ALK θετικό που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες: Η πρώτη με Alectinib 600mg δύο φορές την ημέρα και η δεύτερη με Crizotinib 250mg δύο φορές την ημέρα. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν μετά διάμεση παρακολούθηση 18,6 μηνών για το Alectinib και 17,6 μηνών για το Crizotinib. Πρόοδος νόσου παρατηρήθηκε στους 41% vs 68%. Διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 25,7 μήνες vs 10,4 μήνες αντίστοιχα. Αντικειμενικές ανταποκρίσεις υπήρξαν σε ποσοστό 82,9% vs 75,5% αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση αναμένεται. Επιδείνωση στον εγκέφαλο παρουσιάσθηκε στο 12% vs 45% αντίστοιχα. Όπου υπήρχε εγκεφαλική μετάσταση οι ανταποκρίσεις ήσαν 81% VS 50% αντίστοιχα. Οι παρενέργειες ήταν περισσότερες στην ομάδα Alectinib, και ήσαν αναιμία, μυαλγία, ίκτερος, κατακράτηση υγρών, μυϊκός πόνος κλπ. Με την μελέτη αυτή το Alectinib φαίνεται υπέρτερο σε ALK θετικούς ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.
Διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μελέτη φάσης III (ARCHER 1050) σε 452 ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος με EGFR μετάλλαξη χώρισε τους ασθενείς σε δύο ομάδες: Η πρώτη έλαβε Dacomitinib και η δεύτερη Gefitinib. Και οι δύο παράγοντες είναι EGFR-TKI. PFS ήταν 14,7 μήνες vs 9,2. Διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 14,8 μήνες vs 8.3 μήνες αντίστοιχα. Η δόση των φαρμάκων μειώθηκε κατά 66% στο Dacomitinib και 8% στο Gefitinib. Ένας νέος EGFR-TKI δείχνει σημαντική αποτελεσματικότητα υπέρτερη του Gefitinib.

Ανοσοθεραπεία
Μελέτη (KEYNOTE-021) φάσης II τυχαιοποίησε 123 ασθενείς σε Carboplatin και Pemetrexed στην πρώτη ομάδα και το ίδιο σχήμα σε συνδυασμό με Pembrolizumab στην δεύτερη ομάδα. Οι ασθενείς είχαν μεταστατικό μη πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονος. Στον συνδυασμό το Pembrolizumab μπορούσε να συνεχισθεί σαν συντήρηση για 2 χρόνια, ενώ στην πρώτη ομάδα το Pemetrexed χρησιμοποιήθηκε για συντήρηση. Το PFS δεν έχει ακόμη επιτευχθεί στην ομάδα με το Pembrolizumab σε σχέση με 8,9 μήνες στην χημειοθεραπεία σε παρακολούθηση 8,9 μηνών. Οι ανταποκρίσεις ήταν 56,7% στο Pembrolizumab vs 30,2% στην χημειοθεραπεία. Σε 12 μήνες η επιβίωση με το Pembrolizumab ήταν 76% vs 69,3 με την χημειοθεραπεία. Η διάμεση επιβίωση δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί. Grade 3 τοξικότητα ήταν 39% για το Pembrolizumab vs 29% για την χημειοθεραπεία, και ήσαν οι αναμενόμενες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 10,1 μήνες για το Pembrolizumab vs 4,9 μήνες για την χημειοθεραπεία. Επίσης, μετά πρόοδο νόσου στην χημειοθεραπεία επετρέπετο η χορήγηση Pembrolizumab. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα του PD-L-1. Βεβαίως ήταν πιο καλά σε θετικό PD-L-1. Αναμένουμε την ωρίμανση της μελέτης για συνολική επιβίωση.

Μικροκυτταρικός
Μελέτη φάσης II, δεύτερης και τρίτης γραμμής με Nivolumab vs Nivolumab και Ipilimumab. Οι ανταποκρίσεις ήταν 12% vs 21% για τον συνδυασμό. Ο χρόνος χωρίς υποτροπή (PFS) ήταν 18% vs 30% στους 3 μήνες αντίστοιχα. Η διετής διάμεση επιβίωση ήταν 26% vs 14% αντίστοιχα. Οι γνωστές παρενέργειες ήταν πλέον εμφανείς στον συνδυασμό.

Μεσοθηλίωμα

Τυχαιοποιημένη φάσης II διεθνής μελέτη με 108 ασθενείς προσπάθησε να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της δεύτερης και τρίτης γραμμής θεραπεία με, είτε Nivolumab, είτε σε συνδυασμό με Ipilimumab, σε ανεγχείρητο μεσοθηλίωμα. Η ανταπόκριση ήταν 16,7% και 25,9 αντίστοιχα. Grade 3-4 τοξικότητα αυξήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού. Κυρίως, κολίτις, θυρεοειδίτις, δερματικό εξάνθημα. Υπήρξαν 3 θάνατοι. Η μελέτη αυτή προσφέρει μια εναλλακτική λύση σε μια πολύ δύσκολη νόσο. ×

Υγρή βιοψία: προκλήσεις και προσδοκίες

Η υγρή βιοψία (liquid biopsy) αποτελεί μία μη-επεμβατική προσέγγιση για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο που βασίζεται στην άντληση πληροφοριών μέσω ανάλυσης περιφερικού αίματος.

Εύη Σ. Λιανίδου
PhD, Καθηγήτρια Αναλυτικής Χημείας – Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Η υγρή βιοψία δίνει τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της εξέλιξης ενός συμπαγούς όγκου σε πραγματικό χρόνο, μέσω λεπτομερούς μοριακής ανάλυσης του κυκλοφορούντος γενετικού υλικού του στο περιφερικό αίμα. Η προσέγγιση αυτή δίνει σημαντικές πληροφορίες για την βιολογία και την ετερογένεια του όγκου μέσω: **α)** ανίχνευσης και μοριακού χαρακτηρισμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (circulating tumor cells, CTCs), **β)** ανίχνευσης εξωκυττάριου κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), **γ)** μελέτης κυκλοφορούντων miRNAs, και **δ)** απομόνωσης και μελέτης εξωκυτταρικών σωματιδίων (extracellular vesicles, EVs). Οι αναλύσεις αυτές δίνουν άλλη διάσταση στην εξατομικευμένη θεραπεία, καθώς παρέχουν τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της νεοπλασματικής νόσου σε μοριακό επίπεδο για την εκτίμηση της πρόγνωσης, καθώς και την πρόβλεψη ανταπόκρισης ή της ανάπτυξης αντίστασης σε στοχευμένες θεραπείες, ειδικά όταν η απόκτηση βιοπτικού υλικού από μεταστατικές εστίες δεν είναι πάντοτε εφικτή για πρακτικούς λόγους.

Κυκλοφορούντα Καρκινικά Κύτταρα: Τα CTCs είναι σπάνια κύτταρα που ανιχνεύονται στο περιφερικό αίμα και προέρχονται από πρωτοπαθείς και μεταστατικούς όγκους. Τα κύτταρα αυτά έχουν αποκτήσει την ικανότητα εισόδου στη συστηματική κυκλοφορία και μπορούν να εξαγγειωθούν, και να προκαλέσουν την ανάπτυξη μεταστάσεων σε διαφορετικά όργανα. Ο FDA έχει εγκρίνει την εφαρμογή του συστήματος CellSearch (Menarini) για την ανάλυση των CTCs στον καρκίνο του μαστού (2004), του παχέος εντέρου (2008) και του προστάτη (2008) για πρόγνωση και όχι για επιλογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Ο μοριακός χαρακτηρισμός των CTCs μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση της βιολογίας της ανάπτυξης μετάστασης καθώς και στην ταυτοποίηση νέων θεραπευτικών στόχων.

Εξωκυττάριο καρκινικό DNA: Το εξωκυττάριο DNA (cell-free DNA, cfDNA) ανιχνεύεται στο αίμα των ασθενών με καρκίνο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση μοριακών τροποποιήσεων που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου. Το circulating tumor DNA (ctDNA) είναι ένα μικρό ποσοστό του cfDNA που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα καρκινικά κύτταρα και περιλαμβάνει όλες τις μοριακές αλλαγές που χαρακτηρίζουν το καρκινικό κύτταρο. Η ανίχνευση μεταλλάξεων και επιπρόσθετων γενετικών και επιγενετικών ανωμαλιών στο ctDNA μπορεί να επιτευχθεί με μοριακές τεχνικές, όπως qPCR και massive parallel sequencing (MPS), που χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και μπορούν να εφαρμοστούν όταν δεν είναι εφικτή η λήψη βιοπτικού υλικού. Πρόσφατα, η δοκιμασία ανίχνευσης μεταλλάξεων του γονιδίου EGFR στο ctDNA έχει λάβει έγκριση από το FDA και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παρακολούθηση των ασθενών με NSCLC κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σύγκριση μεταξύ CTCs και ctDNA: Την τελευταία δεκαετία έχουν βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό οι τεχνολογίες ανάλυσης CTCs και ctDNA, καθώς και οι εφαρμογές τους. Οι δύο δοκιμασίες παρέχουν πληροφορίες, άλλοτε αλληλεπικαλυπτόμενες και άλλοτε μοναδικές, για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Η ανίχνευση των CTCs υποδηλώνει πιθανή ενεργό μετάσταση και αποικισμό σε μακρινές θέσεις και είναι ιδιαίτερα σημαντική πριν, κατά τη διάρκεια, και μετά τη θεραπεία. Η διαρκής ανάπτυξη βελτιωμένων βιοδεικτών για τα CTCs, με δυνατότητα πρόβλεψης της επιβίωσης και της καθιέρωσης της μετάστασης, είναι εξαιρετικά σημαντική. Σε αντίθεση με την απλή καταμέτρηση ο μοριακός χαρακτηρισμός των CTCs μπορεί να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων για στοχευμένες θεραπείες. Η ανίχνευση του ctDNA στην κυκλοφορία υποδεικνύει την παρουσία του όγκου, όμως αντίθετα με τα CTCs δεν αποτελεί ένδειξη εμφάνισης μετάστασης. Η διαρκής ανίχνευση, ή οι αυξημένες συγκεντρώσεις με την πάροδο του χρόνου υποδηλώνουν ότι ο όγκος είναι ενεργός (εξελίσσεται, ή ανανεώνει ταχέως το κυτταρικό του περιεχόμενο). Οι δοκιμασίες ανάλυσης ctDNA χρειάζονται μικρότερη ποσότητα αίματος, συνήθως λιγότερο από 2ml, ενώ για τους περισσότερους προσδιορισμούς CTCs απαιτούνται 7 - 10 ml αίμα.

Συμπερασματικά, η υγρή βιοψία παρέχει πολλές νέες δυνατότητες παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο. Οι αναλύσεις υγρής βιοψίας είναι ελάχιστα επεμβατικές και μπορούν να επαναληφθούν κατά την παρακολούθηση των ασθενών όσες φορές κρίνεται απαραίτητο, γεγονός που αποτελεί το κυριότερο πλεονέκτημα τους στην κλινική πράξη. Όσον αφορά στο κλινικό εργαστήριο, οι αναλύσεις υγρής βιοψίας έχουν τη δυναμική ενός ευρύτατου πεδίου εφαρμογών, όπως η ανάπτυξη στοχευμένων διαγνωστικών δοκιμασιών (theranostics) και συνοδών διαγνωστικών εξετάσεων (companion diagnostics) για συγκεκριμένες στοχευμένες θεραπείες, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, ενώ στο εγγύς μέλλον θα μπορούν να αξιοποιηθούν ακόμη και για την πρώιμη διάγνωση της νεοπλασίας. Θα πρέπει όμως να επισημάνουμε ότι, πριν την εφαρμογή της υγρής βιοψίας στην καθημερινή κλινική πράξη, υπάρχουν ακόμη αρκετά εμπόδια που πρέπει να υπερκεραστούν. Οι δοκιμασίες υγρής βιοψίας ύστερα από επικύρωση, μπορούν να οδηγήσουν στην καλύτερη κλινική διαχείριση της θεραπείας των ασθενών, καθώς και στην κατανόηση της εξέλιξης του όγκου, σε πολλούς διαφορετικούς τύπους καρκίνου. ×

Βιβλιογραφία

1. Lianidou E and Hoon D. Circulating Tumor Cells and circulating Tumor DNA. In: Nader Rifai, Andea Rita Horvath and Carl Wittwer Editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Sixth Edition, Elsevier, 2017, p 1111-44.
2. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. Cancer Discov 2016;6(5):479-91.

Xtandi™
enzalutamide
Treat what really matters in mCRPC

Η ΖΩΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΛΛΑΞΕΙ ΟΤΑΝ Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΑΛΛΑΖΕΙ

ADV1/XTA/04.2017

Δεν απαιτείται συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών[1]

Χορηγείται μια φορά την ημέρα ανεξάρτητα από την λήψη τροφής[1]

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ
Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ Xtandi που βρίσκεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 μαλακά καψάκια - 40 mg /CAP): €2477,03

1. XTANDI Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 2016

astellas

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

NGS: Η διαχείριση της κλινικής πληροφορίας

Γεώργιος Νασιούλας,
PhD, Επιστημονικός Διευθυντής Genekor A.E.

Ειρήνη Παπαδοπούλου,
PhD Genekor I.A.E.

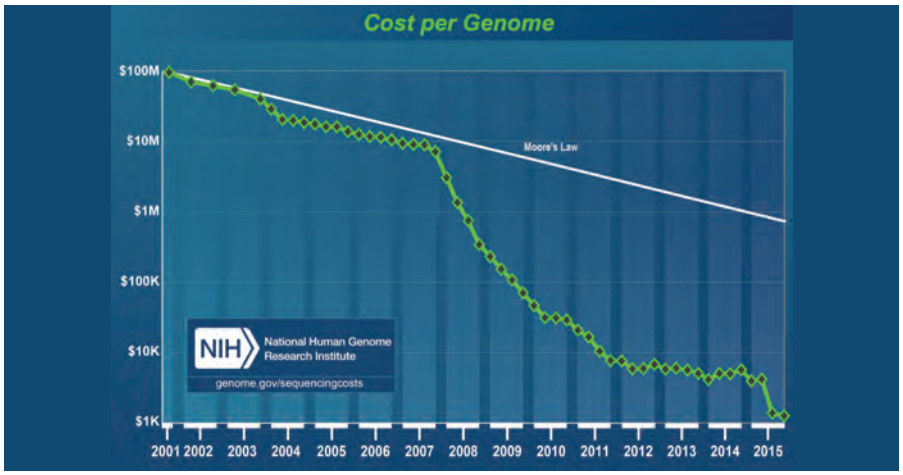
Η κατανόηση της γενετικής και του ανθρώπινου γονιδιώματος ενισχύθηκε σημαντικά από τις νέες επαναστατικές τεχνολογίες ανάλυσης του γενετικού υλικού. Ο όρος «αλληλούχιση επόμενης γενιάς» (Next Generation Sequencing, NGS) είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε όλες τις νέες τεχνολογίες οι οποίες είναι σε θέση να αλληλουχούν μαζικά εκατομμύρια τμήματα DNA ταυτόχρονα. Η χρήση του NGS στο τομέα της ογκολογίας επεκτείνεται διαρκώς και αφορά τόσο την ανίχνευση κληρονομούμενων καρκινικών συνδρόμων, όσο και την πρόγνωση και πρόβλεψη ανταπόκρισης στη θεραπεία σε σποραδικούς καρκίνους.

Συγκρινόμενη με τις παραδοσιακές τεχνικές αλληλούχισης, το NGS έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως την ικανότητα της πλήρους αλληλούχισης όλων των τύπων των μεταλλάξεων για ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων (εκατοντάδες έως χιλιάδες) σε ένα ενιαίο τεστ με σχετικά χαμηλό κόστος. Η χρήση της νέας αυτής τεχνολογίας οδήγησε στην χαρτογράφηση των μεταλλάξεων σε καρκινικά γονιδιώματα από πολλούς τύπους καρκίνου, και επέτρεψε την καλύτερη κατανόηση του μοριακού μηχανισμού της ορογένεσης. Άμεση συνέπεια της κατανόησης του μοριακού προφίλ του όγκου ήταν η ανάπτυξη νέων θεραπειών που στοχεύουν σε συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές που συντελούνται αποκλειστικά στα κύτταρα του όγκου.

Τα τελευταία χρόνια, ο αυξανόμενος αριθμός γονιδίων με εμπλοκή στην ανταπόκριση σε στοχευμένη θεραπεία καθιστά αναγκαία την ταυτόχρονη ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού μεταλλαγών. Ο μοριακός χαρακτηρισμός του όγκου των ασθενών οδηγεί στην κατάλληλα στοχευμένη θεραπεία στο κατάλληλο ασθενή, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο το κλινικό όφελος και μειώνοντας την άσκοπη χρήση τοξικών θεραπειών. Το NGS επιλύει το πρόβλημα της γενωμικής ανάλυσης πάνελ γονιδίων σε περιπτώσεις ελάχιστου διαθέσιμου υλικού (μικρές βιοψίες). Επιπλέον, η αυξημένη ευαισθησία της μεθόδου σε σχέση με τις παραδοσιακές τεχνικές επέτρεψε την ανίχνευση μεγαλύτερου αριθμού σωματικών γενετικών αλλοιώσεων σε περισσότερους ασθενείς, με αποτέλεσμα μεγαλύτερος αριθμός ασθενών να επωφελείται από τις νέες εξατομικευμένες θεραπείες.

Μία από τις πιο ελπιδοφόρες εφαρμογές του NGS, είναι ο μοριακός χαρακτηρισμός του όγκου (molecular profiling), χρησιμοποιώντας μη επεμβατικά υλικά όπως είναι το αίμα των ασθενών. Η ανάλυση τέτοιων υλικών χαρακτηρίζεται ως «Υγρή Βιοψία» (Liquid Biopsy). Το ελεύθερο κυκλοφορούν καρκινικό DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο μπορεί να προσφέρει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες, θεραπευτικές λύσεις και τρόπους διαχείρισης της νόσου σε όλους τους ασθενείς, ακόμα και σε εκείνους για τους οποίους δεν υπάρχει διαθέσιμος καρκινικός ιστός προς εξέταση. Οι γενωμικές αλλοιώσεις που ανιχνεύονται στο κυκλοφορούν DNA είναι ταυτόσημες με εκείνες του όγκου του ασθενούς. Η μη επεμβατικότητα της μεθόδου επιτρέπει τη διαρκή παρακολούθηση της μεταβολής της βιολογίας του όγκου ως αποτέλεσμα της θεραπείας και την έγκαιρη τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής με βάση το πραγματικό μοριακό προφίλ του όγκου, όπως αυτό αποτυπώνεται στη ανάλυση της υγρής βιοψίας.

Η διάδοση της χρήσης του NGS στη κλινική πράξη επιτρέπει την ανάλυση πολλών γονιδίων (πάνελ), επιτρέποντας την εξατομίκευση των στρατηγικών θεραπείας. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών σε κλινικό περιβάλλον πρέπει να συνοδεύεται από εύκολους τρόπους ερμηνείας των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς και τους κλινικούς γιατρούς. Η κατανόηση της σπουδαιότητας αυτών των τεχνολογικών προσεγγίσεων έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική διαχείριση των ασθενών, και απαιτεί στενή συνεργασία μεταξύ των εταιρειών που αναπτύσσουν νέα φάρμακα που σχετίζονται με το γενετικό υπόβαθρο του όγκου, των κλινικών ιατρών και των υγειονομικών αρχών. ×



Διάγραμμα που δείχνει τη μείωση του κόστους αλληλούχισης ενός πλήρους γονιδιώματος τη τελευταία δεκαετία

Βιβλιογραφία

1. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. Int J Mol Sci. 2017 Jan 31;18(2
2. Hynes SO, Pang B, James JA, Maxwell P, Salto-Tellez M. Tissue-based next generation sequencing: application in a universal healthcare system. Br J Cancer. 2017 Feb 28;116(5):553-560.

Παρελθόν, παρόν και μέλλον της ανοσοογκολογίας

Η ογκολογία στις ημέρες μας αποτελεί μία ειδικότητα με ταχεία πρόοδο. Προς την κατεύθυνση αυτή συμβάλει η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη, η εμβάθυνση στη μοριακή βιολογία, και η ύπαρξη πολλών καινοτόμων θεραπειών. Η ανοσοθεραπεία είναι μέρος της προόδου αυτής αφού αποκτά συνεχώς όλο και μεγαλύτερο «μερίδιο» στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο και δημιουργεί αίσθημα ελπίδας και αισιοδοξίας μέσα από μία σειρά αρκετών κλινικών μελετών αλλά και περιπτώσεων με θεαματικά αποτελέσματα.

Μιχαήλ Νικολάου, MD, MSc, PhD,
Παθολόγος - Ογκολόγος, Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

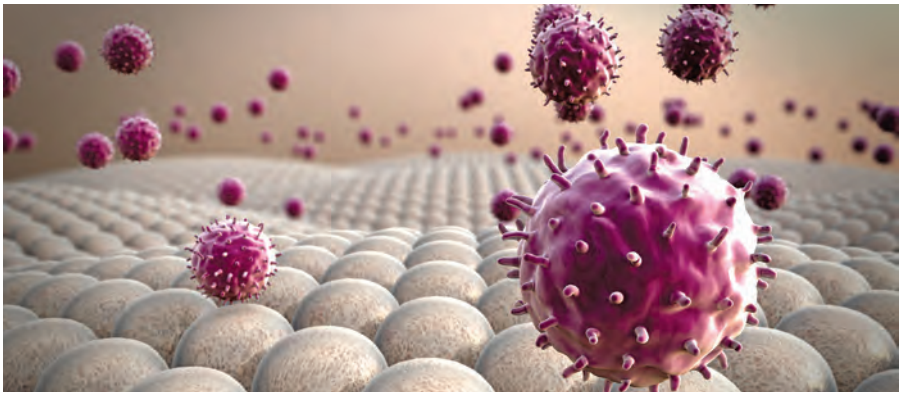
Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου αποτελεί ένα πολύπλοκο «όργανο» που, εκτός των άλλων, συμμετέχει αποτρέποντας τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό και την δημιουργία νεοπλασιών σε φυσιολογικές συνθήκες. Η παρατήρηση αυτή είναι αρκετά παλιά, η πολυπλοκότητα όμως των μηχανισμών και η αδυναμία απόδειξης των θεωριών στον «πάγκο» του εργαστηρίου αποτέλεσαν τα προηγούμενα χρόνια το μεγαλύτερο πρόβλημα της εφαρμογής και της μη αποδοχής της ανοσοθεραπείας στην κλινική πράξη.

Το ταξίδι της ανοσοογκολογίας ξεκινάει με τον William Bradley Coley (1862 – 1936) που θεωρείται δικαίως ο πατέρας της. Ο Coley, το 1891, άρχισε να δοκιμάζει βακτήρια στρεπτόκοκκου ως θεραπεία για τον καρκίνο και διαπίστωσε ότι μερικές φορές τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Ωστόσο αυτό είχε συχνά το αρνητικό αποτέλεσμα της πρόκλησης λοίμωξης και σύντομα το τροποποίησε με εξασθενημένα βακτήρια, αφού μερικοί ασθενείς λίγες ημέρες μετά την εφαρμογή της θεραπείας του κατέληγαν από σήψη. Ο Coley δημοσίευσε δέκα περιπτώσεις, όμως δεν κατάφερε να αιτιολογήσει τα αντικρουόμενα αποτελέσματα αυτών με βάση το μηχανισμό δράσης, και έτσι από το American Cancer Society έλαβε την απάντηση πως «θα χρειαζόταν περισσότερη έρευνα για να καθορίσουμε το όφελος, αν αυτό υπάρχει, με τη συγκεκριμένη θεραπεία». [1] Τα επόμενα 40 χρόνια ο Coley συνέχισε να θεραπεύει ασθενείς με βακτήρια, κάνοντας γνωστή την τεχνική του ως Coley's toxins. Περισσότεροι από 1000 ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία αυτή. Πολύ καιρό αργότερα η κόρη του Helen Coley, το 1953, ίδρυσε το Cancer Research Institute και κατάφερε να συλλέξει και να δημοσιεύσει την πορεία της νόσου 896 ασθενών με καρκίνο, τους οποίους ο πατέρας της είχε θεραπεύσει με τη μέθοδο "Coley's toxins", αποκαθιστώντας την μνήμη του και καθιερώνοντάς τον ως πρωτοπόρο στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Η ιδέα της ανοσοθεραπείας επέστρεψε λίγο καιρό αργότερα όταν, το 1957,οι Thomas και Burnet ανέπτυξαν τη θεωρεία της ανοσοεπιτήρησης. Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να καταστρέφει νεοπλασματικά κύτταρα παρατηρήθηκε σε ποντίκια που, μετά από μεταμόσχευση καρκινικών κυττάρων και αφαίρεσή τους εμφανίζονταν ισχυρή ανοσιακή απόκριση σε όγκους που επανα-μεταμοσχεύονταν. Όμως για ακόμη μία φορά η έλλειψη ισχυρών αποδείξεων και η αλματώδης πρόοδος της χειρουργικής και της ακτινοθεραπείας, το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, έφερε την ανοσοθεραπεία σε δεύτερη μοίρα. Το κλινικό σημείο που επιβεβαιώνει σήμερα τη θεωρία της ανοσοεπιτήρησης είναι η διαπίστωση της παρουσίας CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων στους όγκους, φαινόμενο που είναι γνωστό και ως TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) και έχει θετική προγνωστική σημασία για αρκετά νεοπλάσματα.

Στις 23 Δεκεμβρίου του 1971, ο τότε πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής Richard Nixon κηρύσσει τον πόλεμο κατά του καρκίνου υπογράφοντας μπροστά σε δεκάδες κάμερες ένα συμβόλαιο 1,6 δισεκατομμυρίων δολαρίων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά του καρκίνου. Η πίεση των αρνητικών

> “Οι γνώσεις της ιατρικής κοινότητας για την ανοσοθεραπεία και τις παρενέργειές της, είναι ισχνές και δημιουργούνται μερικές φορές ψευδείς προσδοκίες και θεραπευτικά λάθη. Η ανοσοθεραπεία αναζητά να βρει τη θέση της ανάμεσα στην κλασική χημειοθεραπεία, στους στοχευτικούς παράγοντες και σε συνδυασμούς μεταξύ τους”



δεδομένων από το μέτωπο του Βιετνάμ, η ισχυροποίηση του κινήματος των Χίπις και το μεγάλο ρατσιστικό κύμα κατά των Αφροαμερικανών ήταν τρείς ανοιχτές «μάχες» στο εσωτερικό που φαίνονταν να τις χάνει και έτσι επιζητούσε διακαώς μία νικηφόρα μάχη. Από το σημείο αυτό και μετά μία επιτυχημένη πορεία αρχίζει να διαφαίνεται σε αρκετούς τομείς της ανοσοθεραπείας, αλλά και της νεότερης ιατρικής επιστήμης.

Το 1976, η στρατηγική της χρήσης εξασθενημένων βακτηρίων για τη θεραπεία κακοηθειών επανεμφανίστηκε, με το Bacille Calmette-Guérin (BCG), ως μέσο πρόληψης της υποτροπής του μη διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η θεραπεία με BCG ήταν τόσο αποτελεσματική που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα.

Το 1986, το FDA (Food and Drug Administration) δίνει άδεια χορήγησης IFN-α σε ασθενείς με καρκίνο. Το 1995, η IFN-α2 εγκρίνεται για επικουρική θεραπεία ασθενών με κακόηθες μελάνωμα σταδίου IIB/III, ενώ το 1998 εγκρίνεται η IL-2 για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο νεφρού και κακοήθους μελανώματος. Ιδιαίτερα στην περίπτωση του μελανώματος, κατάφερε για το 16% των ασθενών να πετύχει σταθερές ανταποκρίσεις πέραν των δυόμισι ετών διεκδικώντας το «διαβατήριο» της ίασης και οδηγώντας την ιατρική κοινότητα σε φρενήρη ενθουσιασμό. [2] Ο τύπος της εποχής εκείνης μιλούσε για επανάσταση στη θεραπεία του καρκίνου, όμως η δυσκολία της χρήσης της, εξαιτίας των σοβαρών παρενεργειών, σύντομα οδήγησε σε αποφυγή της από τους ογκολόγους, αλλά και τους ασθενείς τους, ως «απαγορευμένο καρπό», αφού δεν υπήρχε κανένας βιοδείκτης για την επιλογή αυτού του 16% που θα είχε το απόλυτο όφελος από τη θεραπεία και θα «άξιζε» τις θυσίες. [2]

Αρκετό καιρό μετά εμφανίστηκε ένα εμβόλιο, το Sipuleucel-T, που το 2010 εγκρίθηκε από τον FDA κατά του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη, που όμως η διαδικασία παρασκευής του είναι αρκετά πολύπλοκη (ex vivo), αφού απαιτεί τη λήψη περιφερικού αίματος από τον ασθενή τρεις ημέρες πριν και την ενεργοποίηση των μονοπύρηνων αυτού με μία φωσφατάση προστατικού οξέως (PAP-GM-CSF= prostatic acid phosphatase – granulocyte macrophage – colony stimulating factor), εξασφαλίζοντας το ελάχιστο 50×10^6 αυτόλογων CD54+ κυττάρων όταν ξαναμεταγγιστεί στον δότη. Το «φάρμακο» αυτό κυκλοφορεί, προς το παρόν, μόνο στην Αμερική και το καταληκτικό σημείο για την επιλογή του ως θεραπεία είναι ο ασθενής να είναι ασυμπτωματικός, με μικρό φορτίο νόσου και χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις.

Ωστόσο, ο ενθουσιασμός στην ανοσοθεραπεία ήρθε από το ipilimumab, ένα αντι-CTLA-4 μονοκλωνικό αντίσωμα που τον Μάρτιο του 2011 έλαβε έγκριση χορήγησης από τον Αμερικανικό Φορέα Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για ασθενείς με μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα. Το σημαντικό βέβαια δεν ήταν τόσο η αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών αλλά ότι σε μία μεταανάλυση 1.800 ασθενών φάνηκε από την επιπέδωση (plateau) της καμπύλης Kaplan - Meier πως το 22% των ασθενών θα πετύχει μακροχρόνια ύφεση μετά τα 3 χρόνια θεραπείας. [3]

Από το σημείο αυτό και μετά ξεκινάει το σήμερα. Με ένα καταιγιστικό ρυθμό, το ένα μετά το άλλο, ανοσοθεραπευτικά φάρμακα άρχισαν να έχουν θετικές κλινικές μελέτες και να λαμβάνουν εγκρίσεις χορήγησης. **(βλέπε Πίνακα 1)**. Μάλιστα, μία εβδομάδα πριν, ο FDA έδωσε έγκριση στη χορήγηση Pembrolizumab όταν στον όγκο υπάρχει υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability, MSI-high). Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου, όπως παχέος εντέρου, ενδομητρίου, ουρολογικό, μαστού, θυρεοειδούς και άλλοι. Αυτό σηματοδοτεί μία αλλαγή στον τρόπο σκέψης, αφού μέχρι τώρα οι εγκρίσεις δίνονταν βάση μελετών που αφορούσαν ένα όργανο (π.χ. καρκίνο πνεύμονα) και όχι με μελέτες τύπου “basket” (καρκίνοι διαφόρων οργάνων που όμως εκφράζουν τον ίδιο βιοδείκτη), υποδεικνύοντας την αποδοχή αλλά και την ανάγκη της χρήσης αξιόπιστων βιοδεικτών στην ανταπόκριση της ανοσοθεραπείας, όπως αυτός του MSI-high.

Ένα άλλο σημείο ενδιαφέροντος είναι αυτό της τοξικότητας η οποία είναι διαφορετική από την τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Παρενέργειες όπως η δερματολογική τοξικότητα με εμφάνιση εξανθήματος, κνησμού ή λεύκης, η εντεροκολίτιδα, οι ενδοκρινοπάθειες όπως η υποφυσίτιδα, η θυρεοειδίτιδα και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η ηπατική τοξικότητα όπως η ηπατίτιδα και η αύξηση των τρανσαμινασών είναι μερικές από τις νέες τοξικότητες της ανοσοθεραπείας.

ERBITUX®
CETUXIMAB

Merck

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

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

ELCY/ERB/1216/0005

Από την άλλη πλευρά πρέπει κανείς να λάβει σοβαρά υπόψη και το αυξημένο κόστος χρήσης αυτών των φαρμάκων, αφού ακόμη και ευνοημένες οικονομικά χώρες με οργανωμένα συστήματα υγείας αδυνατούν να επωμιστούν εξολοκλήρου το υπέρογκο κόστος θεραπείας που δημιουργείται.

Το μέλλον της ανοσοθεραπείας είναι μάλλον ευοίωνο, αφού όλο και περισσότερο φωτίζονται οι σκοτεινές της πλευρές. Σήμερα, υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες με συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων που αναμένεται να δώσουν αισιόδοξα αποτελέσματα. Στα πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας, μέχρι στιγμής, συγκαταλέγονται οι μακροχρόνιες ανταποκρίσεις και η συνέργεια με άλλες θεραπείες, ενώ στα μειονεκτήματά της θα ανέφερα την δραστικότητά της σε μικρό αριθμό ασθενών (22%) και την έλλειψη αντικειμενικού βιοδείκτη ανταπόκρισης. Ακόμη οι επιστήμονες δεν είναι σε θέση να καθορίσουν εάν και για ποιους όγκους αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη η έκφραση του PD-L1, παρότι έχει μελετηθεί εκτενώς. Άρα, στόχος για το μέλλον είναι να αποτελέσει η ανοσοθεραπεία τη βασική θεραπεία για όλους τους καρκίνους, έχοντας όμως βρεθεί πρώτα ο σωστός θεραπευτικός αλγόριθμος και ο σωστός βιοδείκτης για κάθε περίπτωση.

Μία από τις τελευταίες αποφάσεις που έλαβε ο πρώην Πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής Barack Obama ήταν να «ξανακηρύξει» τον πόλεμο κατά του καρκίνου, ονομάζοντάς τον "Cancer Moonshot", και να προσφέρει ένα δισεκατομμύριο δολάρια για έρευνα και νέα φάρμακα. Επίσης, δήλωσε πως «ήρθε η ώρα η Αμερική να νικήσει τον καρκίνο άπαξ δια παντός». Έτσι, το επιτυχημένο παράδειγμα του Νίξον επαναλαμβάνεται και οι εξελίξεις τα επόμενα χρόνια στην αντιμετώπιση του καρκίνου αναμένεται να είναι αν μη τι άλλο ενδιαφέρουσες.

Ωστόσο, μακριά από τα ερευνητικά κέντρα, οι γνώσεις της ιατρικής κοινότητας είναι ισχνές όσο αφορά την ανοσοθεραπεία και τις παρενέργειές της, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται μερικές φορές ψευδείς προσδοκίες και θεραπευτικά λάθη. Σήμερα, η ανοσοθεραπεία αναζητά να βρει τη θέση της ανάμεσα στην κλασική χημειοθεραπεία, στους στοχευτικούς παράγοντες και σε συνδυασμούς μεταξύ τους. Σημαντικός παραμένει πάντα ο ανθρώπινος παράγοντας, όπως η οξεία κρίση του παθολόγου – ογκολόγου, που πολλές φορές καλείται να εξατομικεύσει για να προσφέρει το μέγιστο θεραπευτικό όφελος στον ασθενή του. ×

> “Το μέλλον της ανοσοθεραπείας είναι μάλλον ευοίωνο, αφού όλο και περισσότερο φωτίζονται οι σκοτεινές της πλευρές. Υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες με συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων που αναμένεται να δώσουν αισιόδοξα αποτελέσματα. Στα πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας, συγκαταλέγονται οι μακροχρόνιες ανταποκρίσεις και η συνέργεια με άλλες θεραπείες”

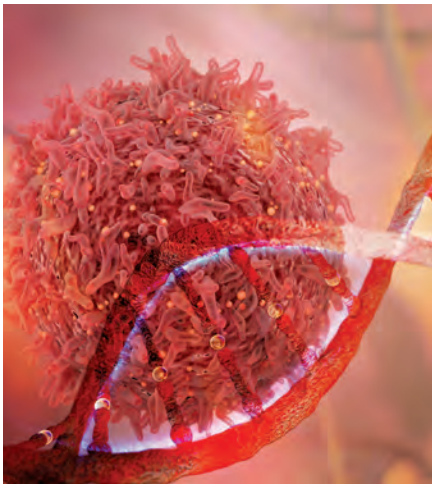
Πίνακας 1 | **Ανοσοθεραπευτικά φάρμακα με FDA έγκριση έως σήμερα**

Κατηγορία φαρμάκου	Φάρμακο	Τύπος καρκίνου
CTLA-4	Ipilimumab	Μεταστατικό μελάνωμα
		Επικουρική θεραπεία για κακόηθες μελάνωμα στάδιο III
PD-1	Nivolumab	Μεταστατικό μελάνωμα
		Υποτροπή σε ΜΜΚΠ
		Υποτροπή σε νεφροκυτταρικό καρκίνο
		Υποτροπή σε καρκίνο κεφαλής - τραχήλου
		Υποτροπή σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως
	Pembrolizumab	Μεταστατικό μελάνωμα
		Υποτροπή σε ΜΜΚΠ
		1η γραμμή σε ΜΜΚΠ (PD-L1>50%)
		Υποτροπή σε καρκίνο κεφαλής - τραχήλου
		Υποτροπή σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως
		Υποτροπή σε νεφροκυτταρικό καρκίνο
PD-L1	Atezolizumab	Υποτροπή σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως
		Υποτροπή σε ΜΜΚΠ
	Avelumab	Υποτροπή σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως
		Merkel Cell Carcinoma
	Durvalumab	Υποτροπή σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως
CTLA-4 + PD-1	Ipilimumab + Nivolumab	Μεταστατικό μελάνωμα
PD-1 + chemo	Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	1η γραμμή σε ΜΜΚΠ

ΜΜΚΠ = Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα

Βιβλιογραφία

1. Coley WB (1893). "The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Innoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases.". American Journal of the Medical Sciences. 10: 487–511.
2. Atkins MB, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol. 1999;17:2105-2116.
3. Schadendorf, D., et al., Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. Journal of Clinical Oncology, 2015.



Αναδυόμενοι βιοδείκτες στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Το ανοσολογικό σύστημα έχει σημαντικό ρόλο στην επιτήρηση και την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσολογικού συστήματος και του όγκου ρυθμίζεται από τα σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης (checkpoints).

Σοφία Αγγελάκη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Θεραπευτικά αντισώματα που αναστέλλουν τα σημεία ελέγχου CTLA-4, (cytotoxic T lymphocyteassociated antigen 4) και το μονοπάτι PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein 1/ Programmed death-ligand 1 έχουν επιδείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα κατά διαφόρων κακοηθειών, όπως ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος κεφαλής-τραχήλου, νεφρού, ουροδόχου κύστης, ή του μελανώματος. Όμως, η πιθανότητα ανταπόκρισης ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, ενώ η χορήγησή τους συνοδεύεται από ειδικές, ανοσολογικού τύπου, παρενέργειες και υψηλό κόστος. Επιπλέον, όγκοι όπως ο καρκίνος του μαστού, ή του παχέος εντέρου, παρουσιάζουν σχετική αντοχή στην ανοσοθεραπεία.

Σημαντική έρευνα διενεργείται σήμερα προς την κατεύθυνση της ανακάλυψης βιοδεικτών πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία, ώστε να χορηγείται επιλεκτικά μόνο στους ασθενείς που αναμένεται ότι θα αποκομίσουν όφελος. Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι, η εξατομίκευση της ανοσοθεραπείας αποτελεί σημαντική πρόκληση, δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσολογικού συστήματος και του καρκίνου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών λόγω της ποικιλομορφίας που παρουσιάζει τόσο το ανοσολογικό σύστημα όσο και το γενετικό προφίλ του εκάστοτε όγκου. Επιπλέον, αντίθετα με τους στατικούς βιοδείκτες, όπως οι μεταλλάξεις που σχετίζονται άμεσα με την αποτελεσματικότητα των αναστολέων τυροσινικής κινάσης, το συνεχώς μεταβαλλόμενο ανοσολογικό περιβάλλον καθιστά ιδιαίτερα απαιτητική την προσπάθεια ανακάλυψης βιοδεικτών.

Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες σήμερα θεωρούνται η έκφραση της πρωτεΐνης PD-L1, το φορτίο μεταλλάξεων του όγκου και οι μοριακές υπογραφές των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος.
Στην κλινική πράξη εφαρμόζεται σε αρκετές περιπτώσεις η αξιολόγηση της έκφρασης της πρωτεΐνης PD-L1 για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία με αναστολείς του μονοπατιού PD-1/PD-L1. Η πρωτεΐνη PD-L1 παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα και προσδένεται στον υποδοχέα PD-1 των ανοσοκυττάρων με αποτέλεσμα την αποδυνάμωση της ανοσολογικής απάντησης έναντι του καρκίνου.
Οι όγκοι που παράγουν υψηλά επίπεδα PD-L1 γενικά ανταποκρίνονται καλύτερα στους αναστολείς PD-1/PD-L1. Παρά την ευρεία του αποδοχή και εφαρμογή, ο δείκτης PD-L1 θεωρείται ότι παρουσιάζει προβλήματα, δεδομένης της δυναμικής μεταβολής της έκφρασής του, της παρουσίας του τόσο στα καρκινικά, όσο και στα ανοσοκύτταρα, της ετερογενούς έκφρασης στα διάφορα σημεία του όγκου και του ποιοτικού τρόπου αξιολόγησής του. Η βιολογική αυτή ετερογένεια, καθώς και το διαφορετικό όριο που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μεθόδους για τον προσδιορισμό του θετικού αποτελέσματος, έχει σαν αποτέλεσμα κάποιοι ασθενείς να μην αντα-

ποκρίνονται, εάν ο ουδός θετικότητας τεθεί πολύ χαμηλά. Επιπλέον, ανταποκρίσεις στην ανοσοθεραπεία έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με όγκο που δεν εκφράζει PD-L1. Τα παραπάνω καθιστούν προφανή την ανάγκη ανεύρεσης άλλων ακριβέστερων βιοδεικτών. Οι τεχνολογικές πρόοδοι στον τομέα της αλληλούχισης νέας γενιάς, που παρέχουν λεπτομερή ανάλυση των γενωμικών αλλαγών του όγκου, οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών που είναι ποσοτικοί και περισσότερο ακριβείς. Τέτοιοι βιοδείκτες είναι η μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability, MSI) και το φορτίο μεταλλάξεων του όγκου (tumor mutational burden, TMB). Ο δείκτης MSI προσδιορίζει την συγκέντρωση των μικροδορυφόρων, δηλαδή των βραχέων, επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών του DNA που προκαλούνται λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια του συστήματος MMR (Mismatch Repair Mechanism, MMR) που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση της αναντιστοιχίας του DNA. Ασθενείς με υψηλό δείκτη MSI, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία με αναστολείς του PD-1.

> “Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, εκτός από τους αναστολείς των CTLA4 και PD-1/ PD-L1, που χρησιμοποιούνται ήδη στην κλινική πράξη, σε ανάπτυξη βρίσκονται και αναστολείς άλλων σημείων ελέγχου, όπως των LAG3, TIM3, B7H3, CD39, CD73, αναστολείς του υποδοχέα της αδενοσίνης A2a, ή του ανασταλτικού μεταβολικού ενζύμου IDO1. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες χορηγούνται σε συνδυασμό με τους αναστολείς PD-1/PD-L1. Είναι προφανές ότι διαφορετικοί βιοδείκτες θα απαιτηθούν για να κατευθύνουν την χορήγηση αυτών των συνδυασμών”

Ο δείκτης TMB προσφέρει την δυνατότητα ποσοτικής καταμέτρησης του συνολικού αριθμού των μεταλλάξεων στις κωδικοποιούμενες περιοχές του γονιδιώματος του όγκου. Υψηλότερα επίπεδα TMB συχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας νεο-αντιγόνων, άρα και ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος που συνοδεύεται από μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στους αναστολείς των σημείων ελέγχου. Πράγματι, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το υψηλό TMB αποτελεί προβλεπτικό δείκτη ανταπόκρισης στα εγκεκριμένα αντισώματα κατά των σημείων ελέγχου σε διάφορους όγκους, όπως στον καρκίνο του πνεύμονα, το μελάνωμα και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
Επιπλέον, ενώ ο προσδιορισμός της έκφρασης του PD-L1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μόνο για τους αναστολείς PD-1/ PD-L1, ο TMB μπορεί να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα ανταπόκρισης και σε άλλες μορφές ανοσοθεραπείας, όπως η θεραπεία με T-κύτταρα, ή με θεραπευτικά εμβόλια. Τέλος, ο χαρακτηρισμός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου αποκαλύπτει διαφορετικές αναοσολογικές υπογραφές, ανάλογα με την παρουσία ή όχι T-κυττάρων στον όγκο (T-cell inflamed, ή T-cell non-inflamed phenotype), και φαίνεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση στους αναστολείς των σημείων ελέγχου.
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, εκτός από τους αναστολείς των CTLA4 και PD-1/ PD-L1, που χρησιμοποιούνται ήδη στην κλινική πράξη, σε ανάπτυξη βρίσκονται και αναστολείς άλλων σημείων ελέγχου, όπως των LAG3, TIM3, B7H3, CD39, CD73, αναστολείς του υποδοχέα της αδενοσίνης A2a, ή του ανασταλτικού μεταβολικού ενζύμου IDO1.
Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες χορηγούνται σε συνδυασμό με τους αναστολείς PD-1/PD-L1. Είναι προφανές ότι διαφορετικοί βιοδείκτες θα απαιτηθούν για να κατευθύνουν την χορήγηση αυτών των συνδυασμών. Επιπλέον, καθώς η γνώση σχετικά με την ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης κατά του καρκίνου συσσωρεύεται, αναμένεται ότι θα ταυτοποιηθούν και άλλοι βιοδείκτες, όπως εκείνοι που σχετίζονται με τον μεταβολισμό, ή το μικροβίωμα.

Είναι σαφές ότι η ανοσοθεραπεία έχει τη δυναμική που απαιτείται για να αλλάξει το τοπίο της θεραπείας του καρκίνου. Είναι επίσης προφανές ότι απαιτούνται οι κατάλληλοι βιοδείκτες για να καθοδηγήσουν αυτήν την αλλαγή. ×

Μετατρέποντας τον κώδικα της ζωής σε **καινοτόμα φάρμακα**

Στην Amgen πιστεύουμε ότι οι απαντήσεις στα πλέον επιτακτικά ιατρικά ζητήματα είναι καταγεγραμμένες στο DNA μας.

Ως ηγέτιδα εταιρεία στο χώρο της βιοτεχνολογίας παγκοσμίως, η Amgen χρησιμοποιεί τη βαθιά κατανόηση του κώδικα του DNA για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που καλύπτουν τις ανάγκες των ανθρώπων με σοβαρές ασθένειες και βελτιώνουν σημαντικά τη ζωή τους.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την Amgen, το πρωτοποριακό επιστημονικό της έργο και τα καινοτόμα φάρμακά της, επισκεφθείτε το www.amgen.com και το www.amgen.gr.

AMGEN®

©2011 Amgen Inc. All rights reserved.

GRCY-GRC-C-NPS-1016-038854

Καρκίνος του πνεύμονα: η πρόκληση των στοχευμένων θεραπειών

Τα τελευταία χρόνια η τεράστια πρόοδος στη μοριακή βιολογία οδήγησε στη βαθύτερη αναγνώριση των μοριακών μονοπατιών που κυριαρχούν στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και στην ταχεία ανάπτυξη και επιτυχημένη κλινική εφαρμογή παραγόντων που στοχεύουν ειδικά μοριακές αλλαγές μεταξύ φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων.

Έλενα Λινάρδου
PhD, Imperial College, University of London,
Παθολόγος - Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια
Α' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan Hospital

Οι πιο χρήσιμοι βιοδείκτες που προβλέπουν την αποτελεσματικότητα των στοχευμένων θεραπειών είναι σωματικές γενωμικές αλλαγές, γνωστές ως «οδηγοί μεταλλάξεις». Το μεταλλαγμένο κύτταρο εξαρτάται από τη μετάδοση σήματος μέσω της «οδηγού μετάλλαξης» για την επιβίωσή του, επομένως η αποτελεσματική στόχευσή της οδηγεί σε καρκινικό θάνατο. Ο μοριακός έλεγχος αυτών των μεταλλάξεων γίνεται σε καρκινικό ιστό και είναι ενδεδειγμένος κατά την αρχική διάγνωση μεταστατικής νόσου. Σημαντική πρόσφατη εξέλιξη αποτελεί η ανίχνευση μεταλλάξεων στο πλάσμα ασθενών, γνωστή ως «υγρή βιοψία», που προσφέρει τη δυνατότητα μοριακού ελέγχου όταν δεν είναι εφικτή η βιοψία, αλλά και τη δυνατότητα παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι καλύτερα χαρακτηρισμένες μεταλλάξεις είναι αυτές στον υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (EGFR) και οι αντιμεταθέσεις στο ALK και στο ROS1. Ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στοχευμένοι παράγοντες έχουν αναπτυχθεί γι' αυτές τις μοριακές αλλαγές, που αποτελούν θεραπεία εκλογής πρώτης γραμμής σε ασθενείς με όγκους που φέρουν αυτές τις αλλαγές. Ο ΜΜΚΠ δεν είναι πλέον μία νόσος, αλλά περιλαμβάνει πολλές μοριακές υποομάδες. Οι μεταλλάξεις είναι συχνότερες σε μη καπνιστές, συχνότερες σε νέους ασθενείς και γυναίκες (EGFR μετάλλαξη 10% - 15% ασθενών με αδενοκαρκίνωμα, ALK αντιμετάθεση: περίπου σε 5% - 7% των καρκίνων πνεύμονα, σπανιότερα μοριακές αλλαγές στα BRAF, ROS1, HER2, MET, RET).

Οι στοχεύουσες θεραπείες σήμερα προσφέρουν ανταποκρίσεις που φτάνουν στο 70% και μέση επιβίωση 2 - 3 χρόνια. Επιπλέον, σήμερα έχουμε αναγνωρίσει τους μηχανισμούς αντίστασης και έχουν ήδη αναπτυχθεί αναστολείς 3ης γενιάς που υπερνικούν την αντίσταση. Σημαντικές κλινικές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν οδηγήσει σε πολλαπλές εγκρίσεις νέων στοχευμένων θεραπειών: για ασθενείς με EGFR μεταλλάξεις, 1ης γραμμής παράγοντες το Gefitinib, εγκεκριμένο από το 2002, το Erlotinib το 2003 και πιο πρόσφατα το Afatinib, που έδωσε όφελος στην επιβίωση σε ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο εξώνιο 19 του EGFR. Σημαντικός πρόσφατος εγκεκριμένος παράγοντας είναι ο αναστολέας 3ης γενιάς Osimertinib, που στοχεύει αποτελεσματικά την μετάλλαξη T790M, που φαίνεται ότι ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στους πρώτους αναστολείς, αυξάνοντας έτσι σημαντικά το διάστημα επιβίωσης χωρίς υποτροπή.

Για τις ALK αντιμεταθέσεις, σημαντικά αποτελέσματα προσφέρει ο αναστολέας Crizotinib, εγκεκριμένος από το 2011, ενώ πρόσφατα δύο νέοι αναστολείς 2ης γενιάς, το Ceritinib και το Alectinib, εγκρίθηκαν με βάση σημαντικές μελέτες υπεροχής έναντι χημειοθεραπείας αλλά και έναντι του 1ης γενιάς αναστολέα. Σήμερα, ασθενείς με EGFR ή ALK μοριακές αλλαγές λαμβάνουν τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας με στοχευμένους παράγοντες, πριν λάβουν χημειοθεραπεία, απολαμβάνοντας έτσι κλινικά ουσιαστική και ποιοτική επιβίωση χωρίς νόσο. Οι στοχευμένοι παράγοντες χορηγούνται από το στόμα και έχουν συνήθως πολύ λιγότερες παρενέργειες από τη χημειοθεραπεία.

Σπανιότερες μεταλλάξεις στο BRAF (V600 mutation) ανιχνεύονται σε περίπου 2% - 3% των αδενοκαρκινωμάτων και μπορεί να αφορούν και καπνιστές. Πρόσφατα έδειξε αποτελεσματικότητα, και έλαβε έγκριση, για τέτοιες μοριακές αλλαγές ο συνδυασμός BRAF/MEK στόχευσης με τους παράγοντες Dabrafenib/Trametinib. Μεγάλος αριθμός άλλων μοριακών αλλαγών μελετάται εντατικά ως στόχος ανάπτυξης νέων θεραπειών, έτσι ώστε να μπορεί κανείς να πει ότι το μονοπάτι της επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ εξαρτάται από την ύπαρξη ιστού για τους σημαντικούς αυτούς μοριακούς ελέγχους.

Τέλος, για πρώτη φορά φέτος, ανακοινώθηκαν τα θετικά αποτελέσματα της χρήσης στοχευμένης θεραπείας σε πρωιμότερα στάδια, ως συμπληρωματική θεραπεία (adjuvant Gefitinib σε ασθενείς με EGFR μεταλλάξεις, υπεροχή έναντι κλασικής συμπληρωματικής ΧΘΠ), προσφέροντας έτσι νέες ελπίδες για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ. ×

Βιβλιογραφία

1. Pao and Girard, Lancet Oncol 2011
2. Johnson B, et al. ASCO 2013
3. Jänne PA, et al. N Engl J Med 2015; 372:1689–1699
4. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376:2109.
5. Wu Y-L, Zhong W, Wang Q, et al. Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIA (N1-N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): a randomized, phase III trial (CTONG 1104). J Clin Oncol. 2017

TAGRISSO™
osimertinib

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΔΥΝΑΜΗ

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
BEST PHARMACEUTICAL AGENT
www.prixgalien.gr

Το **TAGRISSO** προσφέρει ισχυρή αποτελεσματικότητα και αποδεδειγμένη ανοχή στους **EGFR** θετικούς ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό **ΜΜΚΠ** που φέρουν τη μετάλλαξη **T790M**[1]

1. TAGRISSO Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία AstraZeneca Α.Ε.

AstraZeneca
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195
Τηλ. παραγγελιών: 216 2000000, Fax: 210 5596973
www.astrazeneca.gr

TAG/00011/1/0217 ΗΜ.ΛΗΞ.0219

Καρκίνος του πνεύμονα: η πρόκληση της ανοσοθεραπείας

Τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκονται υπό διαρκή ανοσιακή επιτήρηση και το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί αποτρεπτικό μηχανισμό στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό και την δημιουργία νεοπλασιών. Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος τα τελευταία χρόνια έχει επιφέρει τεράστια ανάπτυξη στον τομέα της ανοσοογκολογίας και έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ιδιαίτερα ελπιδοφόρων θεραπειών, με αιχμή του δόρατος τον πλέον δανατηφόρο καρκίνο στον πλανήτη, τον καρκίνο του πνεύμονα.

Ιωάννης Μούντζιος
MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Ένα βασικό σημείο ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης είναι αυτό μεταξύ του ενεργοποιημένου Τ-λεμφοκυττάρου και του οργάνου στόχου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν διάφορους ανασταλτικούς συνδέτες στην επιφάνειά τους αποτρέποντας την δράση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων. Το κυριότερα από αυτά είναι ο συνδέτης PD-L1 που συνδέεται με τον υποδοχέα PD1 (Programmed Death 1) του λεμφοκυττάρου. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι, είτε του υποδοχέα (PD1), είτε του συνδέτη (PD-L1) έχει σαν συνέπεια την διακοπή της κατασταλτικής επίδρασης επί των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων εκλύοντας την αντινεοπλασματική ανοσιακή απόκριση. Ήδη δύο αντι-PD1 αντισώματα, το pembrolizumab και το nivolumab, έχουν δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα και έχουν πάρει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στην Αμερική.

Συγκεκριμένα, το pembrolizumab έχει πάρει ήδη έγκριση από τον FDA για ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που εκφράζουν τον ανοσϊστοχημικό δείκτη PD-L1 σε επίπεδο τουλάχιστον 1% στη δεύτερη γραμμή θεραπείας, τόσο στα αδενοκαρκινώματα, όσο και στα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα, με κλινικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση της τάξης των τριών μηνών.

Πιο πρόσφατα, το pembrolizumab έδειξε ότι σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το δείκτη PD-L1 σε ποσοστό άνω του 50% η θεραπεία πρώτης γραμμής με ανοσοθεραπεία, συγκρινόμενη με τη χημειοθεραπεία, συνδέεται με όφελος στη συνολική επιβίωση, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού είναι η πρώτη φορά στην ιστορία του καρκίνου του πνεύμονα που εκτοπίζεται η χημειοθεραπεία από την πρώτη γραμμή θεραπείας σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Το nivolumab, από την άλλη πλευρά, έχει λάβει έγκριση για τη δεύτερη γραμμή θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα, μετά από αποτυχία χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, και μάλιστα ανεξαρτήτως της ανοσοιστοχημικής έκφρασης του PD-L1, τόσο στα πλακώδη καρκινώματα όσο και στα αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα. Τέλος, το πρώτο anti-PD-L1 μονοκλωνικό αντίσωμα, το atezolizumab, έλαβε επίσης έγκριση στη θεραπεία δεύτερης γραμμής με βάση ένα σύνθετο βιοδείκτη που εξαρτάται τόσο από την έκφρασή του στα καρκινικά κύτταρα όσο και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που διηθεί τον όγκο, ενώ ακολουθεί και δυο άλλα anti-PD-L1 αντισώματα, το durvalumab και το avelumab.

Τόσο το nivolumab, όσο και το pembrolizumab, χαρακτηρίζονται από πολύ λιγότερες irAE καθώς δεν είναι γενικευμένη η ενεργοποίηση και η στόχευση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι το κλινικό όφελος από την ανοσοθεραπεία εκτείνεται αρκετά μετά την διακοπή αυτής της θεραπείας, πιθανότατα λόγω της ανάπτυξης ανοσιακής μνήμης που αποτρέπει την επανεμφάνιση καρκινικών κυττάρων. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η ανοσοθεραπεία του καρκίνου βρίσκεται ακόμη στα αρχικά στάδια εξέλιξής της και η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας του ανοσοποιητικού θα επιφέρει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στο μέλλον.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 50 mg

PRIX GALIEN GREECE
Athens 2017
BEST BIOTECHNOLOGY PRODUCT
www.prixgalien.gr

Στους ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τον βιοδείκτη PD-L1

ΠΡΟΣΦΕΡΟΝΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΤΟ «ΚΛΕΙΔΙ» ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)
ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού ΜΜΚΠ

Το KEYTRUDA®, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50%, χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου.
Το KEYTRUDA®, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου TPS ≥ 1% και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το KEYTRUDA®.

PD-L1 = Συνδέτης 1 υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, EGFR = Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ALK = Κινάση αναπλαστικού λεμφώματος, ΜΜΚΠ = Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα.

Βιβλιογραφία: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA®.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.

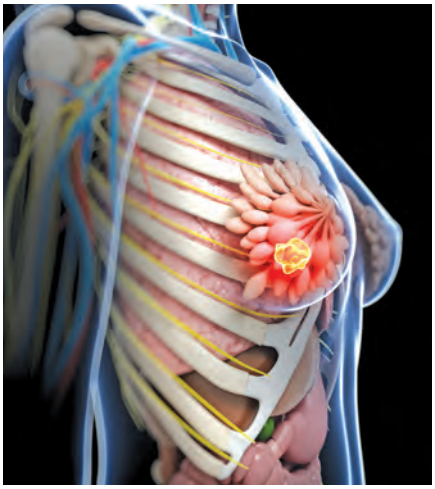
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

ONCO-1222704-0000 257/17-KEY-06/17

MSD **Αθήνα:** Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300, www.msd.gr

MSD Oncology

Κληρονομικότητα στον καρκίνο του μαστού: γενετικά σύνδρομα και πρόληψη



Ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ) είναι η πιο συχνή κακοήθης νεοπλασία στις γυναίκες και αναφέρεται να αφορά 1 στις 10 γυναίκες που θα ζήσουν τουλάχιστον έως 80 έτη. Στις περισσότερες από τις γυναίκες αυτές δεν αναφέρεται οικογενειακό ιστορικό ΚΜ (σποραδικός καρκίνος), ενώ για περίπου 1 στις πέντε αναφέρονται συγγενείς πρώτου, ή δευτέρου, βαθμού με αντίστοιχο ιστορικό (οικογενείς περιπτώσεις).

Εμμανουήλ Σαλούστρος
Παθολόγος Ογκολόγος, Μονάδα Ογκολογίας, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο»

Ο κληρονομικός ΚΜ αναφέρεται σε εκείνες τις περιπτώσεις οικογενειών στις οποίες το ιστορικό της νόσου αποδίδεται σε γαμετικές (κληρονομήσιμες) μεταλλάξεις σε γονίδια που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ. Τα γονίδια αυτά είναι μερικές δεκάδες, ωστόσο στο σημείωμα αυτό θα αναφερθούμε στον κληρονομικό ΚΜ που οφείλεται στα γονίδια *BRCA1/2*. Περιορίζουμε την αναφορά, καθώς τα γονίδια *BRCA1/2* δεν είναι μόνο τα πιο συχνά μεταλλαγμένα (5% - 10% του συνόλου των γυναικών με ΚΜ έχουν μεταλλάξεις στα δύο αυτά γονίδια), αλλά και εκείνα για τα οποία έχουμε τη καλύτερη γνώση να συμβουλεύσουμε τις γυναίκες και τις συγγενείς τους ώστε να αντιμετωπίσουν τον διαγνωσμένο ΚΜ, ή να διαχειριστούν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου καρκίνου με τον βέλτιστο τρόπο.

Η διάγνωση του κληρονομικού ΚΜ γίνεται με γενετική εξέταση DNA που απομονώνεται από περιφερικό αίμα και περιλαμβάνει έλεγχο των γονιδίων *BRCA1/2* για σημειακές μεταλλάξεις, αλλά και μεγάλες ελλείψεις και αναδιατάξεις. Πριν ωστόσο από την εξέταση, πρέπει να προηγείται γενετική συμβουλευτική, μια επικοινωνία με ειδικούς στο θέμα επαγγελματίες υγείας, κατά την οποία συζητείται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, η πιθανότητα κληρονομικού καρκίνου, η σημασία της επιβεβαίωσης για την εξεταζόμενη και τους συγγενείς της και οι δυνατότητες πρόληψης ή/και θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Οι γυναίκες με μεγαλύτερη πιθανότητα κληρονομικού ΚΜ είναι εκείνες που νόσησαν σε ηλικία πριν τα 45 έτη, με οικογενειακό ιστορικό ΚΜ, ή καρκίνου ωοθηκών, με όγκους τριπλά αρνητικούς (χωρίς έκφραση ορμονικών υποδοχέων, ή υπερέκφραση Her2-neu). Επίσης γυναίκες με καρκίνο ωοθήκης, με όγκους και στους δύο μαστούς, και με ιστορικό άλλων καρκίνων στην οικογένεια, όπως παγκρέατος, προστάτη και δερματικό μελάνωμα. Προσοχή χρειάζεται σε γυναίκες από οικογένειες με λίγα θηλυκά μέλη (π.χ. όσες ο πατέρας τους δεν έχει αδελφές), καθώς η απουσία οικογενειακού ιστορικού έχει περιορισμένη σημασία. Τέλος, οι άνδρες νοσούν σπάνια από ΚΜ, αλλά αν αυτό συμβεί έχουν απόλυτη ένδειξη για γενετική συμβουλευτική.

Η ανίχνευση της μετάλλαξης για μια γυναίκα με διαγνωσμένο ΚΜ έχει σημασία γιατί συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου καρκίνου στον άλλο μαστό

και ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωοθήκης! Πολύ σημαντική είναι όμως η διάγνωση και για τους συγγενείς της εξεταζόμενης, καθώς κάθε συγγενής πρώτου βαθμού (αδέλφια και απόγονοι) έχουν 50% πιθανότητα να φέρουν την ίδια μετάλλαξη, όπως και άλλοι συγγενείς (θείες/θείοι και ξαδέλφια). Για τα μέλη αυτά, που ίσως δεν έχουν νοσήσει, ο κίνδυνος καρκίνων μαστού ωοθηκών, αλλά και λιγότερο καρκίνου προστάτη στους άντρες είναι ιδιαίτερα αυξημένος.

Τα μέλη των οικογενειών αυτών πρέπει αρχικά να ενθαρρύνονται να ακολουθούν τρόπο ζωής που μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου (αποφυγή καπνίσματος, άσκηση, διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, μεσογειακή διατροφή). Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάσουν τα παιδιά τους! Ιδιαίτερα όμως για τις γυναίκες αυτές υπάρχουν στρατηγικές πρόληψεις του ΚΜ που περιλαμβάνουν προφυλακτικές επεμβάσεις, εντατικό προσυμπτωματικό έλεγχο με μαστογραφία ΚΑΙ μαγνητική μαστών (η μαστογραφία μόνη της δεν προτιμάται) ή χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφένη ή αναστολής της αρωματάσης. Οι τρεις αυτές επιλογές εξασφαλίζουν το ίδιο αποτέλεσμα αν το κριτήριο είναι η αποφυγή θανάτου από καρκίνο, αλλά διαφορετικό ποσοστό μείωσης κινδύνου εμφάνισης της νόσου: πιο αποτελεσματική είναι η προφυλακτική μαστεκτομή αλλά με κόστος τις επιπλοκές της επέμβασης και την πλήρη απώλεια της αισθητικότητας. Η εντατική επιτήρηση εξασφαλίζει τη διάγνωση του όγκου (εφόσον εμφανιστεί, καθώς ο κίνδυνος για τις γυναίκες αυτές είναι αυξημένος αλλά όχι απόλυτος) σε πρωϊμότερο στάδιο και η φαρμακευτική προφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο στο μισό. Οι δύο αυτές πρακτικές έχουν το πλεονέκτημα της διατήρησης των μαστών.

Ο λόγος όμως για τον οποίο δεν θέλουμε να μας διαφεύγει η διάγνωση είναι η δυνατότητα πρόληψης του καρκίνου της ωοθήκης! Οι γυναίκες με *BRCA1/2* μεταλλάξεις είναι εκείνες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από καρκίνο ωοθήκης (20-60% στη διάρκεια της ζωής τους) και καθώς δεν διαθέτουμε ακόμα μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης για τον καρκίνο της ωοθήκης προτείνουμε την προφυλακτική αφαίρεση των σαλπίγγων και των ωοθηκών όταν οι γυναίκες ολοκληρώσουν την οικογένεια τους και ιδανικά στην ηλικία των 35 για όσες έχουν μεταλλάξεις στο BRCA1 και στα 40 για εκείνες με BRCA2 μεταλλάξεις. Η προφυλακτική αυτή παρέμβαση επιτυγχάνει μείωση του κινδυνου ΘΑΝΑΤΟΥ κατά 80% και είναι η πιο αποτελεσματική προληπτική παρέμβαση που μπορεί κανείς να επιτύχει όχι μόνο στην ογκολογία, αλλά στο σύνολο της ιατρικής.

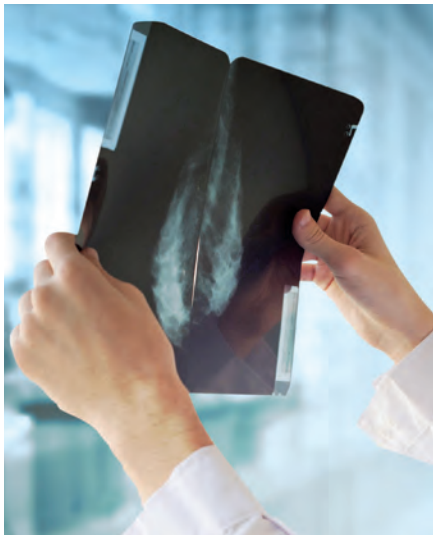
Δυστυχώς, το κόστος της σημαντικής αυτής εξέτασης για τις γυναίκες με καρκίνο μαστού (αλλά και ωοθηκών) δεν καλύπτεται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Ευελπιστούμε ότι οι προσπάθειες της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος αλλά και η διαθεσιμότητα φαρμάκων (PARP αναστολείς) με ειδικότητα για τις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις των γονιδίων *BRCA1/2* να εξασφαλίσουν την ένταξη της γενετικής εξέτασης για τα γονίδια αυτά στη λίστα των εξετάσεων που θα αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα. ×

> “Οι γυναίκες με *BRCA1/2* μεταλλάξεις είναι εκείνες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από καρκίνο ωοθήκης (20-60% στη διάρκεια της ζωής τους) και καθώς δεν διαθέτουμε ακόμα μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης για τον καρκίνο της ωοθήκης προτείνουμε την προφυλακτική αφαίρεση των σαλπίγγων και των ωοθηκών όταν οι γυναίκες ολοκληρώσουν την οικογένεια τους και ιδανικά στην ηλικία των 35 για όσες έχουν μεταλλάξεις στο BRCA1 και στα 40 για εκείνες με BRCA2 μεταλλάξεις”

Γονιδιακές υπογραφές στον καρκίνο του μαστού

Μέχρι πριν λίγα χρόνια η κλινική εκτίμηση με βάση τη διήθηση ή μη λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, το βαθμό κακοήθειας, καθώς και οι ανοσοιστοχημικοί δείκτες (ER, PR, HER2, Ki67), ήταν τα εργαλεία που χρησιμοποιούσαμε για να υπολογίσουμε την πρόγνωση των γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού και να αποφασίσουμε για το είδος θεραπείας τους.

Μαντώ Νικολαΐδη
Παθολόγος – Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ»



Μεγάλη ώθηση στον προσδιορισμό των ιδιαίτερων και επιμέρους χαρακτηριστικών του καρκίνου του μαστού έδωσε η πρόοδος της τεχνολογίας, μέσω της οποίας γίνεται ανάλυση του γονιδιακού προφίλ της νόσου για κάθε ασθενή, το αποτέλεσμα της οποίας χαρακτηρίζεται ως γονιδιακή υπογραφή.

Με βάση αυτές τις τεχνικές προέκυψαν οι μοριακοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού, luminal A, luminal B, HER 2+, basal-like, normal like.

Με βάση τις γονιδιακές υπογραφές έχουν διαμορφωθεί προγνωστικά τεστ, τα οποία στηρίζουν την προγνωστική και προβλεπτική τους δυνατότητα στις γονιδιακές υπογραφές που προκύπτουν από το σύνολο του νεοπλασματικού ιστού και διευκολύνουν την λήψη κλινικών αποφάσεων στους ασθενείς με καρκίνο μαστού, όσον αφορά την χορήγηση ή μη επικουρικής χημειοθεραπείας.

Η γονιδιακή υπογραφή των 21 γονιδίων Oncotype DX σχεδιάστηκε και εξελίχθηκε έτσι ώστε να αποτελεί πλέον ένα πολύτιμο εργαλείο στην ογκολογική φαρέτρα για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες, και σε κάποιες περιπτώσεις μέχρι 1-3 διηθημένους λεμφαδένες. Από την ποσοτικοποίηση της έκφρασης των 21 γονιδίων προέκυψαν τρεις κατηγορίες ασθενών:

- χαμηλού κινδύνου για υποτροπή στα 10 χρόνια μετά το χειρουργείο με Βαθμό Υποτροπής RS <18,
- μεσαίου κινδύνου με RS από 18 - 30 και
- υψηλού κινδύνου για υποτροπή με RS >31.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα ωφεληθούν από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας, ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης TAILOR-X μπορούν να μην λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία, λόγω μη αναμενόμενου σημαντικού οφέλους.

Για τις γυναίκες ενδιαμέσου κινδύνου η απόφαση εξατομικεύεται.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το Mammaprint, ένα διαγνωστικό τεστ που εξετάζει 70 γονιδιακές υπογραφές και κατατάσσει τις ασθενείς σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Τον Αύγουστο 2016 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης MINDACT, όπου διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες υψηλού κλινικού κινδύνου, αλλά χαμηλού γονιδιακού κινδύνου (με βάση το Mammaprint), μπορεί να μην χρειάζονται επικουρική χημειοθεραπεία.

Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει το Prosigna (PAM50) test, που αναλύει την επίδραση 46 γονιδίων στον πρώιμο ορμονοθετικό καρκίνο μαστού. Το Prosigna test μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με βάση τον υπολογιζόμενο κίνδυνο απομακρυσμένης μετάστασης στη δεκαετία για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν μέχρι 3 θετικούς λεμφαδένες και θα λάβουν 5 χρόνια ορμονοθεραπεία.

Τέλος, το Endopredict test συνδυάζει τις πληροφορίες από 8 γονιδιακές υπογραφές με το μέγεθος του όγκου και την ύπαρξη ή μη διηθημένων λεμφαδένων και χαρακτηρίζει τις πάσχουσες σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για υποτροπή.

Συνεπώς, οι γονιδιακές υπογραφές στον καρκίνο του μαστού δίνουν την δυνατότητα της εξατομικευμένης θεραπείας στις ασθενείς μας, συνειδητοποιώντας ότι κάθε γυναίκα νοσεί από τον «δικό της» καρκίνο. ×

Βιβλιογραφία

1. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer, Joseph A. Sparano, M.D et al. N Engl J Med 2015; 373:2005-2014 November 19, 2015
2. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer, Fatima Cardoso, M.D.et al., N Engl J Med 2016; 375:717-729August 25, 2016
3. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer, Christos Sotiriou, M.D. et al., N Engl J Med 2009;

HER2 θετικός μεταστατικός καρκίνος του μαστού Το παρελθόν και το μέλλον

Γνωρίζουμε σήμερα ότι περίπου στο ένα πέμπτο των ασθενών με καρκίνο του μαστού στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων υπερεκφράζεται ο υποδοχέας HER2. Αυτή η υπερέκφραση έχει ως αποτέλεσμα επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά της νόσου, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης μεταστάσεων και μειωμένη συνολική επιβίωση.

Ελένη Γαλάνη
Παθολόγος - Ογκολόγος MD, PHD, αν. Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, «Metropolitan Hospital»

Το 1998, το μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του υποδοχέα HER2 τραστουζουμάμπη έλαβε έγκριση για τη θεραπεία του HER2 μεταστατικού καρκίνου του μαστού βελτιώνοντας σημαντικά την κλινική έκβαση αυτών ασθενών με την φτωχή έως τότε πρόγνωση, επιπλέον όμως εισήγαγε ένα νέο θεραπευτικό μοντέλο, αυτό των στοχευουσών θεραπειών. Το 2005, η λαπατινίμπη έλαβε επίσης έγκριση για το μεταστατικό HER2 θετικό καρκίνο του μαστού, ενώ πρόσφατα δύο νέες στοχεύουσες θεραπείες η περτουζουμάμπη και το T-DM1 βελτίωσαν περαιτέρω την επιβίωση αυτών των ασθενών κάνοντας το HER2 μεταστατικό καρκίνου του μαστού κυριολεκτικά μία χρόνια νόσο. Αξίζει να σημειωθεί το πολύ καλό προφίλ ασφάλειας αυτών των θεραπειών.

Η περτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται σε ένα ξεχωριστό επίτοπο του HER2, αναστέλλοντας το διμερισμό του HER2 υποδοχέα με άλλους HER υποδοχείς, μία διαδικασία η οποία πιστεύεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση του όγκου. Έχει αποδειχθεί ότι, συνδυάζοντας αναστολείς του διμερισμού του HER2 με άλλες στοχευμένες αντι-HER2 θεραπείες, επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη αναστολή της μεταγωγής του αυξητικού σήματος με αποτελέσματα καταστροφικά για το καρκινικό κύτταρο.

Η μελέτη CLEOPATRA είναι μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, φάσης III, διπλή - τυφλή μελέτη η οποία αξιολογεί την προσθήκη περτουζουμάμπης στη θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Συγκεκριμένα, 808 ασθενείς με HER2 θετική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το συνδυασμό περτουζουμάμπη με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, είτε τραστουζουμάμπη με δοσεταξέλη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτές δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι ασθενείς που έλαβαν περτουζουμάμπη με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, έζησαν 15,7 μήνες περισσότερο από εκείνες που είχαν πάρει μόνο τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Η μελέτη ανέδειξε ότι με το τριπλό αυτό σχήμα η διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών ανήλθε σε 56,5 μήνες, έναντι 40,8 μηνών με το σχήμα τραστουζουμάμπη – δοσεταξέλη, $p<0.0001$, HR:0,68, 95% CI=0.58, 0.80. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης που έχει ποτέ παρατηρηθεί στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Το trastuzumab emtansine (T-DM1) είναι ένα καινοτόμο φάρμακο το οποίο αποτελείται από το μονοκλωνικό αντίσωμα τραστούζουμαμπ που είναι συνδεδεμένο με τον κυτταροτοξικό παράγοντα DM1. Το τραστούζουμαμπ συνδέεται με τον υποδοχέα HER2, αναστέλλοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, ενώ το DM1 εισέρχεται στο κύτταρο, συνδέεται με την τουμπουλίνη, αναστέλλοντας τον πολυμερισμό των μικροσωληνίσκων, οδηγώντας το καρκινικό κύτταρο στο θάνατο. Ο μηχανισμός στοχευμένης δράσης του φαρμάκου επιτρέπει την διοχέτευση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα κατευθείαν στα καρκινικά κύτταρα κάτι που περιορίζει τις βλαπτικές συνέπειες στους υγιείς ιστούς.

Η κλινική μελέτη EMILIA είναι μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, φάσης III μελέτη, η οποία αξιολογεί το T-DM1, συγκρίνοντας το με τη στάνταρ θεραπεία λαπατινίμπη και καπεσιταμπίνη, σε 991 ασθενείς με προθεραπευμένο μεταστατικό HER2 θετικό καρκίνο του μαστού οι οποίες έχουν υποτροπιάσει ενώ λαμβάνουν τραστουζουμάμπη για τη μεταστατική νόσο, η έχουν υποτροπιάσει σε διάστημα λιγότερο από 6 μήνες από το τέλος της επικουρικής θεραπείας με τραστουζουμάμπη. Οι ασθενείς που έλαβαν το T-DM1 είχαν επιβίωση κατά σχεδόν έξι μήνες μεγαλύτερη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν την καθιερωμένη αγωγή. Με το T-DM1 η διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών ανήλθε σε 30,9 μήνες, έναντι 25,1 μηνών με το σχήμα lapatinib και capecitabine HR = 0.682 (95% CI = 0.55–0.85); $p = 0.0006$. ×

Βιβλιογραφία

1. Rosen LS, et al. Targeting signal transduction pathways in metastatic breast cancer: a comprehensive review. Oncologist2010;15(3):216-235.
2. De Mattos-Arruda L and Cortes J. Use of pertuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. AdvTher2013; 30: 645-658.
3. Baselga J, et al for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer . N Engl J Med 2012; 366:109-111.
4. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double- blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013; 14: 461-471.
5. Verma S, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;367: 1783-1791

Ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα στον μεταστατικό, ορμονοθετικό, Her2 αρνητικό καρκίνο του μαστού με CDK 4/6 αναστολείς

Το 65% - 75% των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, και πολύ πρόσφατα η πρώτη επιλογή θεραπείας τους, ακόμα κι αν υπάρχει σπλαχνική νόσος ασυμπτωματική, διαφοροποιήθηκε από την μέχρι πρόσφατα στρατηγική μας, με την ενσωμάτωση των καινοτόμων φαρμάκων που ανήκουν στην κατηγορία των CDK 4/6 αναστολέων. Δύο είναι τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί, το palbociclib και το ribociclib, ενώ το abemaciclib θα ακολουθήσει.

Δρ. Αθηνά Ν. Χριστοπούλου
Διευθύντρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Ογκολογική Μονάδα, ΓΝ Πατρών

Οι παράγοντες αυτοί αλλαξαν τη φυσική πορεία της νόσου στον ορμονοθετικό, Her2 αρνητικό, προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η δράση τους σχετίζεται με την αναστολή της πρωτεΐνης του Rb, άρα και απελευθέρωσης του μεταγραφικού παράγοντα E2F, με αποτέλεσμα να μην προχωρά ο κυτταρικός κύκλος από τη φάση G1 και τα κύτταρα να παραμένουν στην φάση G0.

Το palbociclib είναι ο πρώτος εγκεκριμένος CDK 4/6 αναστολέας στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας, και δικαιωματικά κέρδισε το 1ο βραβείο Prix Gallien στην Αμερική το 2016.

Οι μελέτες που το καθιέρωσαν και το ενσωμάτωσαν στις κατευθυντήριες οδηγίες είναι η PALOMA-2, στην πρώτη γραμμή θεραπείας (ορμονοευαίσθητες ασθενείς) σε συνδυασμό με letrozole με το άκρως εντυπωσιακό αποτέλεσμα στο mPFS (median Progression Free Survival) των 24,8 μηνών. Στη συνέχεια ακολούθησε η PALOMA-3 στη δεύτερη γραμμή θεραπείας (ορμονοανθεκτικές) προ, περί, ή μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς σε συνδυασμό με fulvestrant, όπου και εδώ διπλασιάστηκε το mPFS (επιπλέον όφελος 5 μηνών). Σημαντικό όφελος αναμένεται και στην επιβίωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν από τις ασθενείς που έλαβαν Palbociclib και Letrozole (μελέτη PALOMA-2) έναντι εκείνων που έλαβαν letrozole και εικονικό φάρμακο περιλάμβαναν ουδετεροπενία (79,5% έναντι 6,3%), κόπωση (37,4% έναντι 27,5%), ναυτία (35,1% έναντι 26,1%), αρθραλγία (33,3% έναντι 33,8%) και αλωπεκία (32,9% έναντι 15,8%). Το ποσοστό εμπύρετης ουδετεροπενίας που αναφέρθηκε στη μελέτη ήταν μόλις 1,8% στο σκέλος του συνδυασμού palbociclib - letrozole, ενώ ιδιαίτερα χαμηλά ήταν και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (9,7% στην ομάδα palbociclib - letrozole έναντι 5,9% στην ομάδα της letrozole).

Η ουδετεροπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια του είναι διαφορετική από αυτή που παρατηρείται με τη χημειοθεραπεία. Και αυτό γιατί, με βάση το μηχανισμό δράσης του, καταστέλλει τα κύτταρα του μυελού των οστών (αφήνοντας άθικτα τα υπάρχοντα ουδετερόφιλα), προκαλώντας αναστολή του κυτταρικού κύκλου. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο ενώ η ουδετεροπενία εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό ασθενών που θεραπεύονται, αυτή πολύ σπάνια συνδέεται με εμπύρετη ουδετεροπενία (≤ 1,6%). Αξίζει να τονισθεί ότι η ουδετεροπενία αυτή αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τροποποίηση της δόσης, χωρίς να χρειάζεται υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα και χωρίς να μειώνεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Το δοσολογικό σχήμα 3 weeks on /1 week off των 125mg ημερησίως, από του στόματος χορήγησης, παρέχει ένα διάλειμμα μιας εβδομάδας που επιτρέπει στα κύτταρα του μυελού των οστών να ανακάμψουν συνεχίζοντας να πολλαπλασιάζονται, ενώ η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων παραμένει κατεσταλμένη από την ταυτόχρονη χορήγηση της ορμονοθεραπείας.

Το ribociclib είναι ο δεύτερος εγκεκριμένος αναστολέας CDK 4/6 για τις μετεμμηνοπαυσιακές, ορμονοθετικές Her2(-) γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Καθιερώθηκε μέσα από τη μελέτη MONALEESA-2 σε συνδυασμό με letrozole στην πρώτη γραμμή θεραπείας και είχε παρόμοια αποτελέσματα με το palbociclid όσον αφορά στο mPFS , το όφελος σε όλες τις υποομάδες ασθενών και τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το abemaciclib δοκιμάζεται σε προχωρημένο στάδιο κλινικής ανάπτυξης. Τόσο το palbociclib, όσο και το ribociclib, δοκιμάζονται και στα πιο πρώιμα στάδια της νόσου.

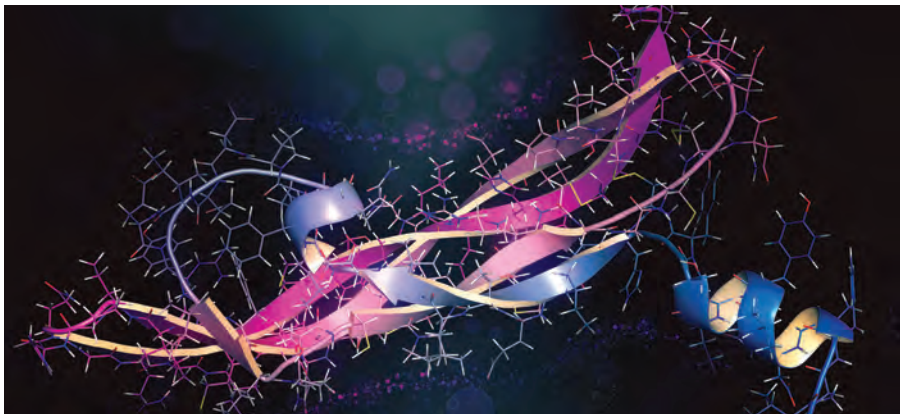
Συμπερασματικά, οι CDK 4/6 αναστολείς με τα τόσο εντυπωσιακά αποτελέσματα και το ασφαλές προφίλ ασφάλειας είναι η νέα ελπίδα σε αυτή την κατηγορία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Βιβλιογραφία

1. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (pd 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(3):407-420.
2. Cardoso F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). The Breast 2014;23:489-502.
3. Finn RS, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 507)

Τροποποίηση της αγγειογένεσης με αντισώματα σε συμπαγείς όγκους

Η βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας των συμπαγών όγκων διεύρυνε τις θεραπευτικές επιλογές και βελτίωσε την έκβαση των ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα. Η ανεξέλεγκτη αγγειογένεση είχε προταδεί από νωρίς ως βασικός μηχανισμός ανάπτυξης των πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων.



Δημήτρης Τρυφωνόπουλος
Παθολόγος - Ογκολόγος,
ΓΑΟΝΑ Άγιος Σάββας

Η εξέλιξη της βιοτεχνολογίας επέτρεψε τη δυνατότητα τροποποίησης της αγγειογενετικής διαδικασίας, μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων, μέσω πρωτεϊνών - παγίδων του VEGF, αλλά και μικρών μορίων - αναστολέων ενδοκυττάριων κινασών των VEGFR.

Κύριος στόχων των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι ο παράγων VEGF(vascular endothelial growth factor) και ο αντίστοιχος υποδοχέας του VEGFR. Από την πενταμελή οικογένεια του VEGF κλινικά σημαντικότερος είναι ο VEGF-A, καθώς και ο υποδοχέας VEGFR-2. Επιπλέον της προαγωγής της αγγειογένεσης, οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται οτι επάγουν και τη διαφοροποίηση του καρκινικού κυττάρου (epithelial-mesenchymal transition), οπότε η αναστολή τους με μονοκλωνικά αντισώματα παρουσιάζει σημαντική πρόκληση.

Τα αντιαγγειογενετικά μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση σε συμπαγείς όγκους είναι το bevacizumab και το ramucirumab. Παρακάτω θα αναφερθούν οι μηχανισμοί δράσης, βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και οι ενδείξεις τους.

Bevacizumab (Avastin)

Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο, ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο δεσμεύει όλες τις ισομορφές του VEGF-A, με αποτέλεσμα να εμποδίζει την αλληλεπίδραση του VEGF-A με τους υποδοχείς του, οι οποίοι έτσι παραμένουν ανενεργοί. Ως επακόλουθο υποστρέφουν τα νέα αγγεία και αναστέλλεται η περαιτέρω αγγειογένεση, δημιουργώντας έτσι συνθήκες υποξίας και σμίκρυνση του όγκου. Λόγω του μηχανισμού δράσης του μπορεί να προκαλέσει θρομβοεμβολικά, ή αιμορραγικά επεισόδια, υπέρταση και λευκωματουρία. Έχει μελετηθεί σε μεγάλο φάσμα συμπαγών όγκων, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή στοχεύουσες θεραπείες, και έχει εγκριθεί στη θεραπεία προχωρημένων καρκίνων του παχέος εντέρου, μαστού, αδενοκαρκινώματος του πνεύμονος, ωοθηκών, τραχήλου μήτρας, νεφρού και γλοιοβλαστώματος. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι η προσθήκη του στη χημειοθεραπεία αύξησε σημαντικά το διάστημα ελεύθερο επιδείνωσης νόσου, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις (πχ καρκίνος παχέος εντέρου, ωοθηκών, κα) αύξησε τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Ramucirumab (Ciramza)

Πρόκειται για ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο προσδένεται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα VEGFR-2, προκαλώντας μεταβολή της δομής του υποδοχέα και απενεργοποίησή του. Παρομοίως μπορεί να προκαλέσει θρομβοεμβολικά, ή αιμορραγικά επεισόδια, υπέρταση και λευκωματουρία. Έχει μελετηθεί και εγκριθεί στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου, του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και του παχέος εντέρου, καθώς έχει αποδώσει όφελος επιβίωσης χωρίς επιδείνωση νόσου και συνολικής επιβίωσης σε φάσης III κλινικές μελέτες.

Σειρά άλλων αντιαγγειογενετικών αντισωμάτων βρίσκεται σε κλινική εξέλιξη. Παρόλα αυτά, το όφελος από την προσθήκη αντιαγγειογενετικών αντισωμάτων στη θεραπεία των συμπαγών όγκων παραμένει μικρότερο των προσδοκιών μας, καθώς, παρά την διαρκή έρευνα, δεν έχει προκύψει προβλεπτικός δείκτης ανταπόκρισης στην αντιαγγειογενετική θεραπεία. Ωστόσο, οι έρευνες αυτές ανέδειξαν πολύτιμους προγνωστικούς δείκτες, ενώ έχουν αποκαλυφθεί και μηχανισμοί ιδιοσυγκρασιακής, ή επίκτητης αντοχής στην αντιαγγειογενετική θεραπεία.

Συμπερασματικά, η τροποποίηση της αγγειογένεσης με θεραπευτικά αντισώματα σε συμπαγείς όγκους έχει βελτιώσει την έκβαση πολλών ασθενών με προχωρημένη νόσο. Επιπλέον, η κλινική και μεταφραστική έρευνα που συνόδευε τις μελέτες συνέβαλε στην καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των συμπαγών νεοπλασμάτων και ανέδειξε νέους μελλοντικούς στόχους. ×

Μοριακή ανάλυση και θεραπευτική στόχευση στον Καρκίνο Παχέος Εντέρου

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει αλματώδης πρόοδος, στην κατανόηση, τον μοριακό χαρακτηρισμό και την θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ), τόσο στην πρώιμη, όσο και στην μεταστατική νόσο.

Ζένια Σαριδάκη
MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος «Ασκληπιός Διάγνωσις», Ηράκλειο, Κρήτη

Στην πρώιμη νόσο, δηλαδή στον ΚΠΕ και ορθού σταδίου ΙΙ και ΙΙΙ, τρία είναι κυρίως τα πεδία ερευνητικού ενδιαφέροντος:

1) η εξατομίκευση της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στον γηριατρικό πληθυσμό,
2) η εξακρίβωση της βέλτιστης χρονικής διάρκειας της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας,
3) η κατανόηση του μικροπεριβάλλοντος και του μοριακού προφίλ του όγκου, και η συμμετοχή τους στην ταυτότητα της νόσου.

Η ηλικία είναι ο πιο σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας, από τον οποίο εξαρτάται η χορήγηση ή όχι συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, η διάρκειά της, καθώς και οι σχετιζόμενες με την θεραπεία τοξικότητες. Από πολλαπλές σχετικές μελέτες και αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία, γνωρίζουμε σήμερα ότι σε ασθενείς με ΚΠΕ ηλικίας 70 – 74 ετών η συμπληρωματική χημειοθεραπεία προσφέρει όφελος στην επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου και στην ολική επιβίωση, αλλά αυτό δεν είναι ξεκάθαρο αν ισχύει και για τους ασθενείς 75 ετών και πάνω.
Σχετικά με την χρονική διάρκεια της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, νεότερα δεδομένα που για πρώτη φορά παρουσιάστηκαν στο ASCO 2017, καταδεικνύουν ότι ίσως, για μια ομάδα ασθενών με «καλής πρόγνωσης» σταδίου ΙΙΙ νόσο, να είναι αρκετοί 3 μήνες συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, αντί για 6 μήνες, το μέχρι τώρα δηλαδή «standard of care». Ένα άλλο πολύ ενδιαφέρον πεδίο έρευνας αφορά και στον καρκίνο του ορθού, μια και ακόμη, παρά την πληθώρα των σχετικών μελετών, δεν είναι ξεκάθαρο ποιός είναι ο πληθυσμός εκείνος που ενώ έχει λάβει προεγχειρητικά χημειο- ακτινοθεραπεία, θα ωφεληθεί από την χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.
Σημαντική πρόοδος έχει γίνει και σε ό,τι αφορά στην μοριακή ταξινόμηση και τους υποτύπους του ΚΠΕ, όπως αυτοί προέκυψαν από το Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC). Γνωρίζουμε, λοιπόν, σήμερα, ότι έχουμε τουλάχιστον 4 διαφορετικούς με βάση τα μοριακά και κλινικά χαρακτηριστικά τους, υποτύπους στον ΚΠΕ, τον CMS1 (MSI Immune), τον CMS2 (Canonical), τον CMS3 (Metabolic) και τον CMS4 (Mesenchymal), αλλά ακόμα δεν είμαστε σε θέση να διακρίνουμε την θεραπευτική τους προσέγγιση, με εξαίρεση ίσως τον ΚΠΕ σταδίου ΙΙ, όπου το MSI ή/και το υψηλό «immunoscore» γνωρίζουμε ότι συσχετίζεται με πολύ καλή πρόγνωση και υποστηρίζει την μη χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Ανεξαρτήτως σταδίου όμως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο μεσεγχυματικός υπότυπος, όπου η γονιδιακή υπογραφή της epithelial-mesenchymal μετάβασης, φαίνεται πως συσχετίζεται με ένα διηθητικό, φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον στρωματικών και ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, αλλά και με κακή πρόγνωση και ελάχιστο όφελος από την χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.

Στην μεταστατική νόσο, τα τελευταία 20 χρόνια, έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτοξεύοντας τις ολικές επιβιώσεις. Τα anti-VEGF και anti-EGFR αντισώματα συγχορηγούμενα με συνδυασμένη χημειοθεραπεία προσδίδουν όφελος στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, αλλά και στην ολική επιβίωση. Πρόσφατα δεδομένα φαίνεται να υποστηρίζουν ότι στην πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία τα anti-EGFR αντισώματα ωφελούν ιδιαίτερα τους ασθενείς εκείνους με πρωτοπαθή όγκο στο αριστερό παχύ έντερο, ενώ τα anti-VEGF αντισώματα φαίνεται να ωφελούν τόσο εκείνους με πρωτοπαθή όγκο στο αριστερό, όσο και στο δεξί παχύ έντερο. Τη στιγμή της διάγνωσης της μεταστατική νόσου, θα πρέπει απαραιτήτως να γίνεται σε όλους τους ασθενείς γενωμικός έλεγχος και χαρακτηρισμός των όγκων τους για το status των γονιδίων KRAS, NRAS και BRAF, τόσο διότι η ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά απαγορεύει την χρήση anti-EGFR αντισωμάτων, όσο και για την ενσωμάτωση στην στρατηγική της θεραπευτικής προσέγγισης της ενδεχόμενης μεταστασεκτομής με στόχο την ίαση.

Τέλος, κάτι ιδιαίτερα ελπιδοφόρο και καινοτόμο είναι η χρήση του εξαιρετικά δραστικού ανοσολογικού παράγοντα pembrolizumab (immune checkpoint inhibitor) σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ και MSI, που έχει δώσει σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση. ✕

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Personalizing Adjuvant Therapy for Stage II/III Colorectal Cancer Nadine Jackson McCleary, MD, MPH, Al B. Benson III, MD, FACP, FASCO, and Rodrigo Dienstmann, MD ASCO Educational Book 2017
2. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: From Current Standards to Future Molecular Targeted Approaches Chloe E. Atreya, MD, PhD, Rona Yaeger, MD, and Edward Chu, MD ASCO Educational Book 2017

ΔΡΑΣΕ ΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

SAGR.AFL.16.07.0333

Επιλέξτε ZALTRAP® + FOLFIRI στην 2ης γραμμής θεραπεία ασθενών με mCRC

Το ZALTRAP® σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη/5-φθοριοουρακίλη/φυλλινικό οξύ) ενδείκνυται σε ενήλικες με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική ή έχει εξελιχθεί μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιέχει οξαλιπλατίνη.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που περιλαμβάνεται στο έντυπο και στην ιστοσελίδα του EMA: www.ema.europa.eu

SANOFI GENZYME

ZALTRAP®
aflibercept
Ο πολλαπλής στόχευσης αντιαγγειογενετικός παράγοντας

Sanofi-aventis A.E.B.E. Λεωφ. Συγγρού 348, Κτήριο Α΄, 176 74 Καλλιθέα, Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 088 www.sanofi.gr

Νεώτερες εξελίξεις στο μελάνωμα

Οι εξελίξεις στην Θεραπεία του Μελανώματος εξακολουθούν να είναι συνεχείς και σημαντικές και αυτό είναι ιδιαίτερα παρήγορο, καθώς στις ΗΠΑ το 2016, διαγνώσθηκαν 76.380 νέες περιπτώσεις μελανώματος και σημειώθηκαν 10.130 θάνατοι από την ασθένεια αυτή.

Dr Δημήτριος Ι. Μπαφαλούκος
Ογκολόγος – Παθολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Μελέτης Μελανώματος,
Ομότιμος Καθηγητής ΤΕΙ Αθήνας

Το μεταστατικό μελάνωμα αποτελεί ένα πρότυπο θεραπείας για τις στοχευμένες θεραπείες και για την ανοσοθεραπεία, καθώς και για τους συνδυασμούς αυτών.

Όσον αφορά στις στοχευμένες θεραπείες, δηλαδή στην αναστολή του γονιδίου BRAF ή του MEK ή στον συνδυασμό των δύο αναστολέων, διαπιστώθηκαν πολύ καλές ανταποκρίσεις, μερικές εκ των οποίων ήταν πλήρεις και η μακροχρόνια επιβίωση, καθώς αυξάνεται πλέον ο χρόνος παρακολούθησης αυτών των ασθενών.

Συγκεκριμένα στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Ογκολογίας (ESMO) ανακοινώθηκε η επικαιροποίηση της 3ετούς επιβίωσης της μελέτης του συνδυασμού DABRAFENIB & TRAMETINIB έναντι του VEMURAFENIB. Σε 704 ασθενείς η 3ετής επιβίωση αυτών που έλαβαν τον συνδυασμό ήταν 45% έναντι 31% στο VEMURAFENIB. Όταν δε εξετάστηκε η επιβίωση στην υποομάδα με καλά προγνωστικά στοιχεία (LDH=φυσιολογική, <3 μεταστατικές εστίες, καλό PS) η επιβίωση έφθασε το 70%, ενώ οι πλήρεις υφέσεις (CR) το 19%. Ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε 32% με διάμεση επιβίωση τους 26.1 μήνες έναντι 17.8 μήνες για την μονοθεραπεία.

Στο Διεθνές Συνέδριο SMR (Society Melanoma Research) επίσης ανακοινώθηκε ότι στον συνδυασμό VEMURAFENIB & COBIMETINIB η 4ετής επιβίωση έφθασε το 35,9% , και ήταν σαφώς καλύτερη από την μονοθεραπεία με VEMURAFENIB (μελέτη BRIM-7). Αυτά είναι εντυπωσιακά αποτελέσματα, σε σχέση με αυτά που επιτυγχάναμε πριν 5 χρόνια.

Η Ανοσοθεραπεία και οι εξελίξεις της αποτελούν την ναυαρχίδα στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος. Πολλές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη είτε με τους αναστολείς των σημείων έλεγχου του ανοσοποιητικού (checkpoint inhibitors), είτε με την ογκολυτική ανοσοθεραπεία ή και με εμβόλια, μονοκλωνικά αντισώματα και κυτοκίνες.

Το 2015 και το 2016 το FDA επέκτεινε την έγκριση του για το PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) και το NIVOLUMAB (OPDIVO) σαν θεραπεία πρώτης γραμμής. Ενέκρινε δε και τον συνδυασμό NIVOLUMAB + IPILIMUMAB, ανεξάρτητα εάν οι ασθενείς είχαν μεταλλάξεις στο BRAF. Με τον συνδυασμό αυτό σημειώθηκαν ανταποκρίσεις 60%, σε σύγκριση με 40% του NIVOLUMAB και 10% του IPILIMUMAB. Η 2ετής επιβίωση με τον παραπάνω συνδυασμό είναι 63.8% vs 53.6% με το IPILIMUMAB μόνο. Βέβαια η τοξικότητα είναι μεγαλύτερη και συζητήσιμη και αποτελεί εμπόδιο για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών σε συνδυασμό.

Στο ESMO 2016 ανακοινώθηκε ότι στους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στο IPILIMUMAB, το PEMBROLIZUMAB επιτυγχάνει καλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα και καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την Χημειοθεραπεία (14,7 μήνες vs 11 μήνες). Όταν δε χορηγηθεί σε μεγάλη δόση (10 mgr/kgr) μειώνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 33%.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κλινική εφαρμογή της ογκολυτικής ανοσοθεραπείας με T-VEC (Talimogene laherparepvec) που είναι γενετικά τροποποιημένος ιός του έρπη που στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα. Έχει πάρει έγκριση από το FDA το 2015 και τώρα δοκιμάζεται σε συνδυασμό με το PEBROLIZUMAB έναντι του PEBROLIZUMAB μόνο (Στη μελέτη MASTERKEY-265 σημειώθηκαν 57% ανταποκρίσεις με τον συνδυασμό, σε μικρό όμως αριθμό αρρώστων).

Σε ομάδα υψηλού κινδύνου για υποτροπή μετά την χειρουργική αντιμετώπιση της τοπικής νόσου. Το IPILIMUMAB έδειξε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 28%, σε 950 ασθενείς, όταν συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και εδώ όμως η τοξικότητα της ανοσοθεραπείας ήταν αξιοσημείωτη καθώς οι μισοί περίπου ασθενείς παρουσίασαν μεγάλη τοξικότητα.

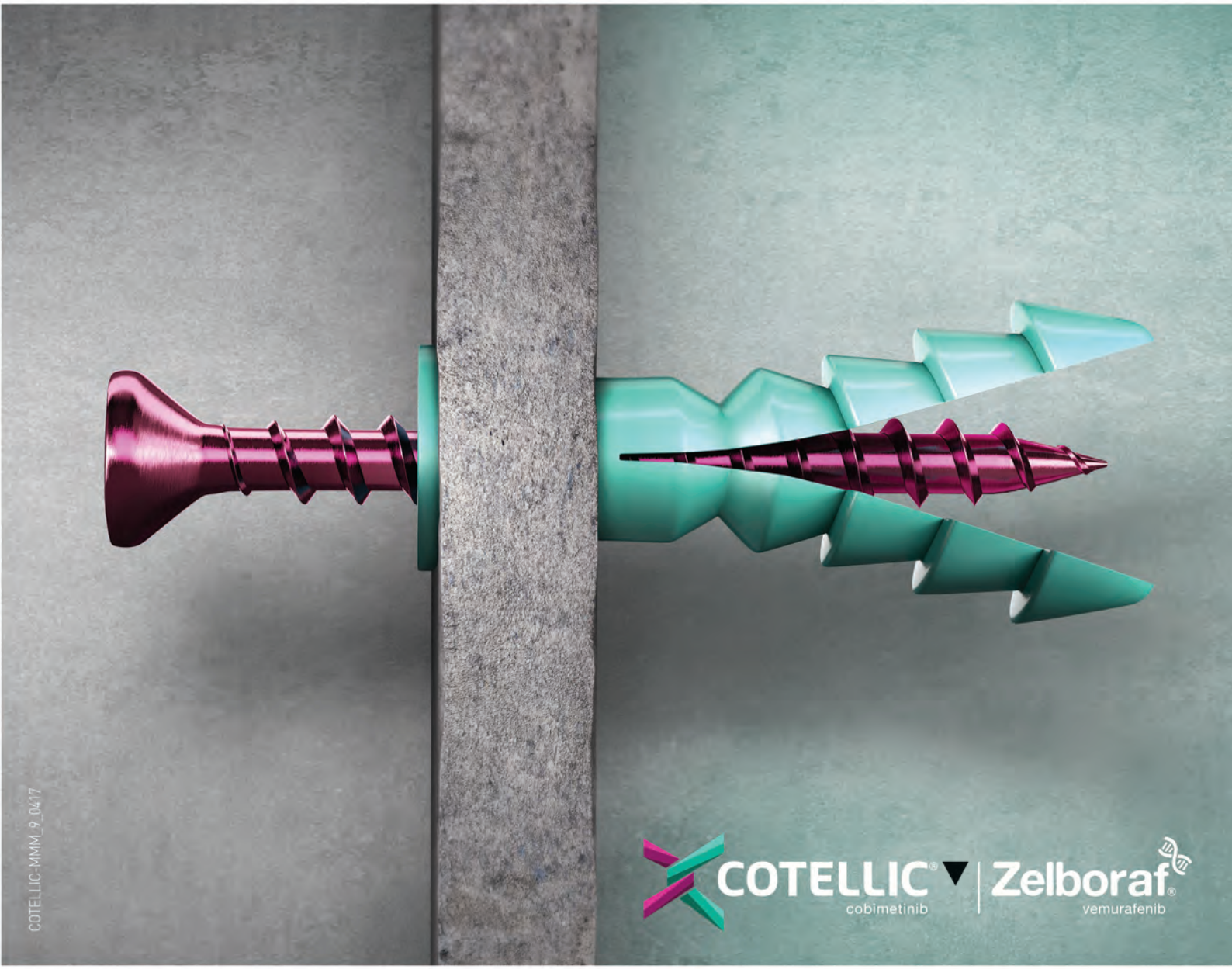
Τώρα είναι σε εξέλιξη μελέτες με anti-PDL-1 παράγοντες όπως το ATEZOLIZUMAB και το DURVALUMAB με ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Δοκιμάζονται επίσης, συνδυασμοί των παραπάνω παραγόντων με στοχευμένες θεραπείες (BRAF και MEK αναστολείς).

Συμπερασματικά, οι εξελίξεις στην έρευνα και θεραπεία του μελανώματος είναι εντυπωσιακές και η αύξηση της επιβίωσης αυτών των αρρώστων συνεχής. Όλα τα παραπάνω αυξάνουν την ελπίδα γιατρών, ερευνητών και ασθενών ότι είμαστε ένα βήμα πιο κοντά στην ίαση του μεταστατικού μελανώματος.

Roche

COTELLIC® ▼ | Zelboraf®

cobimetinib | vemurafenib



Rochemed.gr

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. 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. 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).

ROCHE (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
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)

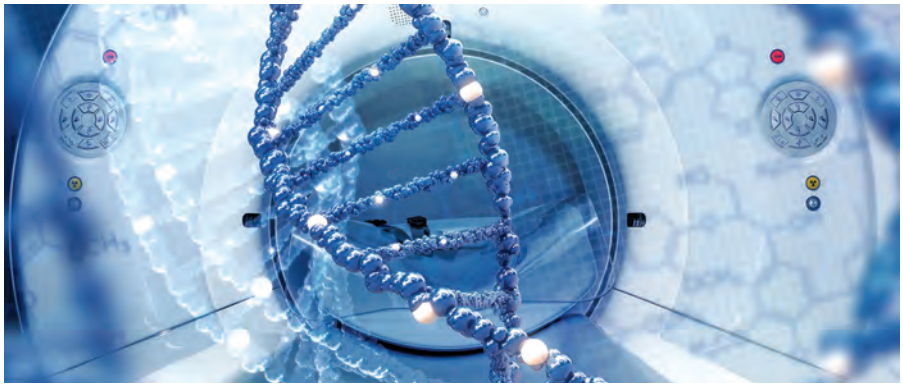
Η εταιρεία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

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

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.
COTELLIC 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Zelboraf 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

PARP αναστολείς στην αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων

Οι αναστολείς PARP είναι μια ομάδα φαρμάκων (Olaparib, Niraparib, Rucaparib κλπ) που αναστέλουν το ένζυμο Poly (ADP-ribose) polymerase, που είναι σημαντικό για την επιδιόρθωση των μονοκλωνικών θραυσμάτων στο DNA. Με την αντιγραφή του DNA σχηματίζονται διπλά θραύσματα, που για να επιδιορθωθούν χρειάζονται το σύστημα επισκευής ομόλογου ανασυνδυασμού (homologous recombination repair pathway).



Παύλος Παπακοτούλας
Παθολόγος - Ογκολόγος

Όταν το σύστημα αυτό ανεπαρκεί, η χορήγηση PARP αναστολέα οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο μέσω της συνθετικής θνησιμότητας (synthetic lethality). Τα BRCA1 και BRCA2 είναι γονίδια καταστολής όγκων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αποκατάσταση των διπλών κλώνων. Μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων, αλλά και άλλων, οδηγούν σε ανεπάρκεια επιδιόρθωσης.

Περίπου το 15% των επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών έχουν BRCA1/2 μεταλλάξεις (γαμετικές ή σωματικές) και σε 50% των ασθενών με ορώδεις όγκους υψηλής κακοήθειας, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να είναι ανεπαρκή στον ομόλογο ανασυνδυασμό (επιγενετική αδρανοποίηση του BRCA1, ή ελαττώματα του ομόλογου ανασυνδυασμού που είναι ανεξάρτητα από το BRCA1/2).

Το Olaparib ως θεραπεία συντήρησης[1] βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (70% μείωση του κινδύνου για πρόοδο της νόσου ή θάνατο) σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα, υποτροπιάζοντα, υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών και BRCA1/2 μεταλλάξεις. Οι ασθενείς αυτές είχαν λάβει τουλάχιστον δύο γραμμές χημειοθεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα στον καρκίνο των ωοθηκών έδωσαν μελέτες με το Niraparib[3] και το Rucaparib. Και τα τρία φάρμακα έχουν πάρει έγκριση για χορήγηση ως θεραπεία συντήρησης. Το όφελος από τη θεραπεία δεν περιορίζεται μόνο στις ασθενείς με μεταλλάξεις, αλλά και σε αυτές με ανεπάρκεια στον ομόλογο ανασυνδυασμό. Ο προβληματισμός είναι αν όλες οι γυναίκες με ανεπάρκεια στον ομόλογο ανασυνδυασμό θα λάβουν τη θεραπεία (καθότι δεν υπάρχει κατάλληλος βιοδείκτης), ή μόνο οι γυναίκες με BRCA1/2 μεταλλάξεις, που φαίνεται να έχουν και το μεγαλύτερο όφελος.

Επίσης, 5% των μη επιλεγμένων ασθενών με καρκίνο του μαστού φέρουν BRCA μετάλλαξη. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι πιο συχνές σε ασθενείς που έχουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, νεότερες ασθενείς, και ασθενείς που έχουν τριπλά αρνητική νόσο (αρνητική σε οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς και HER2 ογκογονίδιο). Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III[2], σε ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις, μεταστατικό καρκίνο του μαστού, HER2 αρνητικό, που δεν είχαν λάβει περισσότερα από δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα χημειοθεραπείας, η μονοθεραπεία με Olaparib υπερείχε σημαντικά έναντι της συνήθους θεραπείας. Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 2,8 μήνες μεγαλύτερη και ο κίνδυνος εξέλιξης, ή θανάτου, της νόσου ήταν 42% χαμηλότερος.

Δεν είναι όμως μόνο οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών που μπορούν να έχουν BRCA μεταλλάξεις. Τέτοιες μεταλλάξεις απαντώνται και σε άλλους όγκους, όπως ο καρκίνος του προστάτη και του παγκρέατος. Τα λίγα κλινικά δεδομένα που έχουμε με PARP αναστολείς σ΄ αυτούς τους όγκους έδωσαν εξαιρετικά αποτελέσματα.

Νέες μελέτες θα καθορίσουν την χορήγηση των PARP αναστολέων σε πρωιμότερα στάδια στον καρκίνο των ωοθηκών ή του μαστού, την χορήγησή τους σε άλλους όγκους, τους κατάλληλους βιοδείκτες και το συνδυασμό τους με άλλες θεραπείες. ×

Βιβλιογραφία

1. Jonathan Ledermann et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.Mark
2. Robson et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. Published on June 4, 2017, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
3. M.R. Mirza et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64.

Trabectedin: Μεγιστοποίηση του κλινικού οφέλους σε συμπαγείς όγκους

Χρίστος Παπαδημητρίου
Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ,
Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδας
Αρεταίειου Νοσοκομείου

Η τραμπεκτεδίνη είναι ένας αντικαρκινικός παράγοντας, ο οποίος απομονώθηκε από ένα είδος θαλάσσιου σπόγγου της Καραϊβικής και παράχθηκε συνθετικά από τη φαρμακοβιομηχανία PharmaMar. Η ακριβής της δράση δεν είναι απολύτως κατανοητή και φαίνεται πως είναι πλειοτρόπος. Στο φάσμα περιλαμβάνονται κυτταροτοξικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, αναστολή της μεταγραφής γονιδίων και έμμεσες ανοσολογικές και αντι-αγγειογενετικές δράσεις.

Η κυτταροτοξική δραστηριότητα οφείλεται στη σύνδεση με το DNA, κάτι που οδηγεί σε διαταραχή της δομής της διπλής έλικας και διάσπασή της, με συνέπεια να παραβλάπτονται πολυάριθμοι μεταγραφικοί παράγοντες, οι συνδεόμενες με το DNA πρωτεΐνες και οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA, οδηγώντας σε ανακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M και ενδεχομένως αποπτωτικό θάνατο. Οι προκαλούμενες από την τραμπεκτεδίνη βλάβες αποκαθίστανται από το επιδιορθωτικό σύστημα εκτομής νουκλεοτιδίων (NER) και τον μηχανισμό του ομόλογου ανασυνδυασμού (HR).
Το 2007 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ενέκρινε τη χορήγηση τραμπεκτεδίνης σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων (STS) μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς ακατάλληλους για βασισμένη σε ανθρακυκλίνη αγωγή. Το 2009 ο EMA ενέκρινε τη χορήγηση του φαρμάκου σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουμπικίνη (PLD) σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών, ενώ το 2015 ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε την αγωγή με τραμπεκτεδίνη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό λιποσάρκωμα και λειομυοσάρκωμα.
Στην εγκριτική της μελέτη, η τραμπεκτεδίνη συγκρίθηκε με δακαρβαζίνη σε ασθενείς με μεταστατικά λιπο– και –λειομυοσαρκώματα. Το φάρμακο αύξησε στατιστικά σημαντικά την επιβίωση μέχρι την πρόοδο της νόσου (PFS), με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στους ασθενείς με μυξοειδές λιποσάρκωμα. Δεν διαπιστώθηκαν όμως διαφορές, όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Το ενδιαφέρον έγκειται στο ότι τα μυξοειδή λιποσαρκώματα χαρακτηρίζονται σε ποσοστό 95% από μια διαμετάθεση, η οποία οδηγεί στη δημιουργία του γονιδίου σύντηξης FUS-CHOP, που κατέχει κεντρικό ρόλο στην ογκογένεσή τους, η δε αδρανοποίησή του από την τραμπεκτεδίνη είναι πιθανόν ο βασικός μηχανισμός της δράσης της στον τύπο αυτό STS. Περαιτέρω, συγκρίθηκε η τραμπεκτεδίνη, στην πρώτη γραμμή με βασισμένη σε ανθρακυκλίνη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με STS, που σε ποσοστό 88% είχαν διαμεταθέσεις. Ως γνωστόν, αυτές δημιουργούν χιμαιρικά ογκογονίδια και επομένως χιμαιρικές ογκοπρωτεΐνες, οι οποίες δρουν σαν μη φυσιολογικοί μεταγραφικοί παράγοντες. Η τραμπεκτεδίνη βρέθηκε ισοδύναμη με τη βασισμένη σε ανθρακυκλίνη χημειοθεραπεία, ενώ άλλες μελέτες έρχονται να υπογραμμίσουν τον ρόλο της στα STS.
Στον καρκίνο των ωοθηκών η μελέτη OVA-301 έδειξε υπεροχή του συνδυασμού τραμπεκτεδίνης και PLD έναντι PLD μόνο, σε ασθενείς που την έλαβαν ως αγωγή δεύτερης γραμμής. Στον συνολικό πληθυσμό το όφελος αφορούσε την ελεύθερη προόδου νόσο, αλλά όχι και τη συνολική επιβίωση. Όμως οι γυναίκες με μερικώς ευαίσθητη στην πλατίνη υποτροπή, δηλ. εκείνη που εμφανίσθηκε 6 - 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, ωφελήθηκαν και ως προς τη συνολική επιβίωση. Ήδη το φάρμακο διερευνάται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες σε υπο-ομάδες ασθενών.
Εν κατακλείδι, πρόκειται για έναν λίαν ενδιαφέροντα παράγοντα με αξιοσημείωτη δραστικότητα σε ασθενείς με STS και υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών. Η πολυπαραγοντική της δράση και η ικανοποιητική της ανοχή της προσδίδουν ιδιαίτερη θεραπευτική αξία. ×

Πως διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στον μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο

Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το 2% - 3% των κακοηθειών στους ενήλικες. Η εκτεταμένη εφαρμογή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων (αξονική τομογραφία, υπερηχογράφημα) έχει οδηγήσει σε αύξηση την πρώιμη διάγνωση περιστατικών με μικρό μέγεθος όγκου και αρχικά στάδια καρκίνου νεφρού.

Αναστάσιος Κυριαζόγλου, Αριστοτέλης Μπάμιας
Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Παρά την εξέλιξη αυτή, περίπου 20% των ασθενών διαγιγνώσκονται ήδη με μεταστατικό καρκίνο νεφρού, ενώ επίσης περίπου 30% των αρχικά εντοπισμένων καρκίνων θα παρουσιάσει μεταστάσεις. Επομένως, είναι σημαντικό να έχουμε πολλές και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές στον μεταστατικό καρκίνο νεφρού.

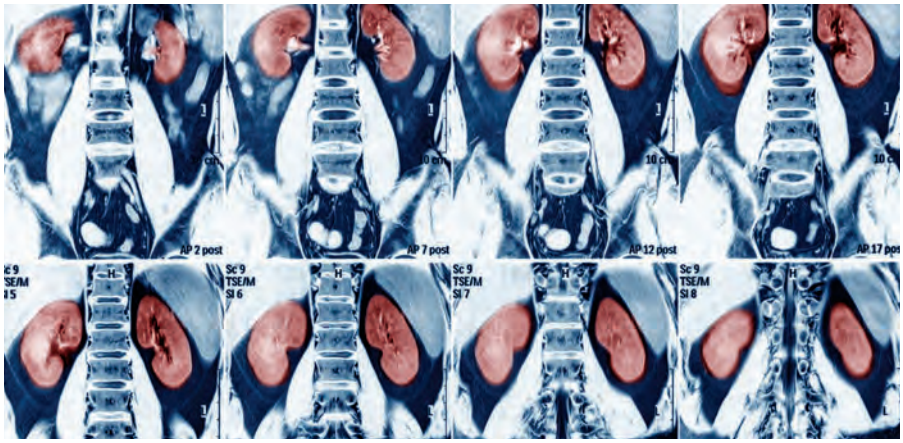
Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού περιλαμβάνει κυρίως τη συστηματική θεραπεία. Την τελευταία δεκαετία η χρήση των μοριακά στοχευουσών θεραπειών και η ανακάλυψη νέων φαρμάκων έχουν αλλάξει δραματικά την πρόγνωση της νόσου, και ειδικότερα των ασθενών με διαυγοκυτταρικού τύπου μεταστατικό καρκίνο νεφρού, των οποίων η επιβίωση έχει διπλασιασθεί σε σχέση με τα προ 10ετίας δεδομένα. Παράλληλα, η συμβολή της χειρουργικής παραμένει καίρια για την επίτευξη μακροχρόνιας επιβίωσης, είτε ως κυτταρομειωτική νεφρεκτομή, είτε ως μεταστασεκτομή. Οι επεμβάσεις αυτές πρέπει να εφαρμόζονται σε επιλεγμένους ασθενείς, γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της στενής συνεργασίας ουρολόγων και παθολόγων - ογκολόγων και την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών σε κέντρα μεγάλης εμπειρίας πάνω στην κακοήθεια αυτή.

Η σύγχρονη συστηματική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου νεφρού αφορά την μοριακή στόχευση διαφόρων βιολογικών οδών που μπορούν αδρά να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- VEGF (vascular endothelial growth factor), με στόχο την αγγειογένεση
- mTOR (mammalian target of the rapamycin), με στόχο την μεταβολική επάρκεια είτε του καρκίνου, είτε του αγγειακού δικτύου
- PD-1/PD-L1 με στόχο την αποκατάσταση της επαρκούς ανοσολογικής απάντησης έναντι του όγκου.
- άλλες οδοί, οι οποίες θεωρητικά εμπλέκονται στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας στην αντιαγγειογενετική θεραπεία, όπως MET, AXL.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ενδεδειγμένη αρχική συστηματική θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκίνου πρέπει να περιλαμβάνει σκευάσματα της πρώτης κατηγορίας και συγκεκριμένα τα: sunitinib, bevacizumab/IFN και pazopanib. Για ασθενείς κακής πρόγνωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το φάρμακο temsirolimus, που είναι αναστολέας του mTOR.

Οι υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις που η νόσος παύει να ανταποκρίνεται στην αρχική θεραπεία. Εδώ έχουν εγκριθεί ο αναστολέας του VEGF axitinib, ο mTOR αναστολέας everolimus και πρόσφατα το φάρμακο Nivolumab. Το Nivolumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει τον υποδοχέα PD-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων, καταστέλλοντας έτσι την αλληλεπίδραση του μορίου PD-L1, που παράγεται από τον όγκο, και του υποδοχέα αυτού (immune checkpoint inhibitor). Η αλληλεπίδραση PD-L1/PD-1 (pro-



grammed death factor1- programmed death factor1 ligand) οδηγεί σε καταστολή της ανοσοεπιτήρησης έναντι του όγκου. Η αναστολή αυτής της αλληλεπίδρασης οδηγεί στην επανενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και στην αποκατάσταση της ανοσολογικής απάντησης. Η χρήση του Nivolumab υπερέχει έναντι του everolimus, ενώ ταυτόχρονα είναι ασφαλές και καλά ανεκτό. Έτσι, σταδιακά φαίνεται ότι θα αποτελέσει την θεραπεία εκλογής στην δεύτερη γραμμή του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού.

Στην τέταρτη κατηγορία ανήκει το cabozantinib. Πρόκειται για αναστολέα των τυροσινικών κινασών (TKIs), οι οποίοι στοχεύουν σε πολλαπλά μονοπάτια μεταξύ των οποίων και τα MET και AXL. Τέλος, ο συνδυασμός ενός αναστολέα του υποδοχέα του VEGF, του lenvantinib, με τον αναστολέα mTOR everolimus, πέτυχαν σημαντική βελτίωση σε αποτυχία αντι-αγγειογενετικής θεραπείας, καθιερώνοντας για πρώτη φορά τους συνδυασμούς στοχευουσών θεραπειών στον καρκίνο του νεφρού. Τα φάρμακα αυτά έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) και αναμένονται σύντομα να εγκριθούν και να ξεκινήσει η κυκλοφορία τους στην Ευρώπη και στην Ελλάδα.

Συμπερασματικά, η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο έχει αλλάξει δραματικά. Υπάρχει μια διαρκής ανάδειξη αποτελεσματικών φαρμάκων την τελευταία δεκαετία, η οποία αναμένεται να συνεχισθεί, με προφανή οφέλη για τους ασθενείς που πάσχουν από αυτή την νόσο. Ειδικά για τους Έλληνες ασθενείς, είναι σημαντικό ότι όλα τα εγκεκριμένα στην

Ευρώπη σκευάσματα είναι διαθέσιμα και στη χώρα μας, ενώ η χώρα μας συμμετέχει και σε μελέτες καρκίνου του νεφρού, μέσω των οποίων γίνεται δυνατή η πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες, πριν την έγκρισή τους από τις ρυθμιστικές αρχές (πληροφορίες σχετικές με τέτοιες μελέτες μπορούν να βρεθούν και στο **www.eeoogek.gr**). ×

> “Η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο έχει αλλάξει δραματικά. Υπάρχει μια διαρκής ανάδειξη αποτελεσματικών φαρμάκων την τελευταία δεκαετία, η οποία αναμένεται να συνεχισθεί, με προφανή οφέλη για τους ασθενείς που πάσχουν από αυτή την νόσο. Ειδικά για τους Έλληνες ασθενείς, είναι σημαντικό ότι όλα τα εγκεκριμένα στην Ευρώπη σκευάσματα είναι διαθέσιμα και στη χώρα μας”

Βιβλιογραφία

1. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† B. Escudier1, C. Porta2, M. Schmidinger3, N. Rioux-Leclercq4, A. Bex5, V. Khoo6,7, V. Gruenvald8 & A. Horwich9 on behalf of the ESMO Guidelines Committee*
2. Kidney cancer, version 3.2015. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Chang SS, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Gupta S, Hancock SL, Kim JJ, Kuzel TM, Lam ET, Lau C, Levine EG, Lin DW, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Plimack ER, Rampersaud EN, Redman BG, Ryan CJ, Sheinfeld J, Shuch B, Sircar K, Somer B, Wilder RB, Dwyer M, Kumar R; National comprehensive cancer network. J Natl Compr Canc Netw. 2015 Feb;13(2):151-9.
3. Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation ARISTOTLE BAMIAS, BERNARD ESCUDIER, CORA N. STERNBERG, FLORA ZAGOURI, ATHANASIOS DELLIS, BOB DJAVAN, KIMON TZANNIS, LOUKAS KONTOVINIS, KONSTANTINOS STRAVODIMOS, ATHANASIOS PAPATSORIS, DIONYSIOS MITROPOULOS,CHARALAMPOS DELIVELIOTIS, MELETIOS-ATHANASIOS DIMOPOULOS, CONSTANTINE A. CONSTANTINIDES The Oncologist, in press

Η αντιμετώπιση του ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη
CRPC: castration resistant prostate cancer

Νικόλαος Γ. Τσουκαλάς
MD, MSc, PhD, Ογκολόγος - Παθολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Επιμελητής Α', Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος, Νοσηλευτικό Ίδρυμα Μετοχικού Ταμείου Στρατού (417 ΝΙΜΤΣ)

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο συχνότερος καρκίνος στους άνδρες με πιθανότητα νόσησης ένας στους επτά, ενώ η συνολική επίπτωση της νόσου είναι περίπου ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις το έτος. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση της νόσου είναι η μεγάλη ηλικία (70%-80% άνω των 65 ετών), η αφρικανική καταγωγή και το οικογενειακό ιστορικό.

Οι ασθενείς με καρκίνο προστάτη παρουσιάζουν διαφορετικό ρυθμό εξέλιξης κατά την πορεία της νόσου. Τα ποσοστά επιβίωσης στην 5ετία για νόσο σταδίου I και II είναι 90%. Ωστόσο, περίπου 10% – 20% των ασθενών παρουσιάζονται με νόσο προχωρημένου σταδίου, ήδη κατά την διάγνωση, ενώ έως και 40% των ασθενών αναπτύσσουν τελικά μεταστατική νόσο. Η πιο συχνή εστία μετάστασης είναι τα οστά.

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένα νεόπλασμα που συνήθως προάγεται από ορμόνες. Τα ανδρογόνα (T: τεστοστερόνη και DHT: διϋδροτεστοστερόνη) είναι οι κύριοι αυξητικοί παράγοντες τόσο των φυσιολογικών όσο και των καρκινικών προστατικών κυττάρων. Το 90% – 95% της τεστοστερόνης παράγεται στους όρχεις, ενώ το 5% – 10% συντίθεται στα επινεφρίδια. Στον καρκίνο του προστάτη τα ανδρογόνα και άλλα μόρια μεταδίδουν σήματα αύξησης και πολλαπλασιασμού στα κακοήθη κύτταρα. Τα ανδρογόνα συνδέονται σε υποδοχείς ανδρογόνων (AR: androgen receptor), ενεργοποιώντας γονίδια-στόχους που διευκολύνουν την αύξηση των προστατικών κυττάρων. Η μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων επάγει την απόπτωση τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε κακοήθη προστατικά κύτταρα.

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου προστάτη είναι ο χειρουργικός ή ιατρικός ευνουχισμός ο οποίος μειώνει τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα κατά 90% – 95%, αποτρέποντας την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, ο υποδοχέας ανδρογόνων ενεργοποιείται κανονικά από τα ανδρογόνα και οι μεταβολές στην υποκείμενη βιολογία του καρκίνου προάγουν την εξέλιξη της νόσου μέσω της μεταγωγής σημάτων στο μονοπάτι των AR, παρά τη στέρηση ανδρογόνων. Ο ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος προστάτη (CRPC: castration resistant prostate cancer) είναι η κατάσταση της νόσου που χαρακτηρίζεται από εξέλιξη του νεοπλάσματος παρά τα επίπεδα ευνουχισμού της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία (τεστοστερόνη <50 ng/dL). Στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος θα καταστεί τελικά ανθεκτική στον ευνουχισμό παρά τη θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων. Το μέσο χρονικό διάστημα έως την ανάπτυξη CRPC μετά από την έναρξη ορμονικής θεραπείας είναι 2 – 3 έτη και μετά από αυτή την εξέλιξη η πρόγνωση της νόσου επιβαρύνεται.

Η κατανόηση του γεγονότος ότι η εκ νέου ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού των υποδοχέων των ανδρογόνων αποτελεί το βασικό παράγοντα για την εξέλιξη σε CRPC παρείχε το σκεπτικό για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων. Ειδικότερα, στον CRPC η σύνθεση ανδρογόνων συνεχίζεται στα επινεφρίδια και στον προστατικό όγκο. Οι στεροειδείς ορμόνες συντίθενται από χοληστερόλη. Δύο κρίσιμα βήματα σε αυτή τη διεργασία είναι η αντιδράσεις της 17α-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης. Κάθε

Ξεπερνά την αντίσταση.
Παρατείνει την επιβίωση.

Το JEVTANA® σε ασθενείς με mCRPC που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη

- Μειώνει αισθητά τον πόνο
- Διατηρεί την ποιότητα ζωής
- Επεκτείνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης

mCRPC: μεταστατικός ευνουχοανθεκτικός καρκίνος προστάτη

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που περιλαμβάνεται στο έντυπο και στην ιστοσελίδα του EMA: www.ema.europa.eu

SANOFI GENZYME

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Sanofi-aventis A.E.B.E. Λεωφ. Συγγρού 348, Κτήριο Α΄, 176 74 Καλλιθέα
Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 088 www.sanofi.gr

ένα από αυτά τα βήματα καταλύεται από το ένζυμο CYP17.

Η Αμπιρατερόνη (Abiraterone) είναι ένας εξαιρετικά δραστικός, επιλεκτικός και μη αναστρέψιμος αναστολέας του CYP17 (CYP17: κυτόχρωμα P450 17) με αντινεοπλασματική δράση. Επίσης, ο CRPC εξαρτάται από το σηματοδοτικό μονοπάτι των AR.

Η Ενζαλουταμίδη (Enzalutamide) διαθέτει ένα νέο μηχανισμό δράσης που αναστέλλει απευθείας τη μεταγωγή σημάτων στους AR σε τρία σημεία:

α) αναστέλλει τη σύνδεση των ανδρογόνων,
β) αποτρέπει την πυρηνική μετατόπισή τους και
γ) αναστέλλει τη σύνδεση και την ενεργοποίηση στο DNA.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της Αμπιρατερόνης (Abiraterone, Zytiga) και της Ενζαλουταμίδης (Enzalutamide, Xtandi) έχει αποδειχθεί σε μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III όπου υπήρχε όφελος στη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Επιπλέον, για την αντιμετώπιση ασθενών με CRPC και οστικές μεταστάσεις υπάρχει το ραδιοφάρμακο Ράδιο-223 (Radium-223) το οποίο ομοιάζει χημικά με το ασβέστιο, στοχεύει τις οστικές μεταστάσεις και εκπέμπει τοπικά ακτινοβολία α με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση του Ραδίου-223 (Radium-223) είναι στοχευμένη στις οστικές μεταστάσεις χωρίς να επηρεάζει τον υγιή μυελό των οστών διότι η ακτίνα δράση της ακτινοβολίας α είναι περιορισμένη. Η κλινική αποτελεσματικότητα του Ραδίου-223 (Radium-223, Xofigo) έχει αποδειχθεί σε μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III όπου υπήρχε όφελος στη συνολική επιβίωση των ασθενών. Τέλος, η Δοσεταξέλη (Docetaxel, Taxotere) και η Καμπαζιταξέλη (Cabazitaxel, Jevtana), καθώς και τα Ζολεδρονικό οξύ (Zoledronic acid, Zometa) και η Δενοσουμάμπη (Denosumab, Xgeva) έχουν ένδειξη για την αντιμετώπιση ασθενών με CRPC.

Συμπερασματικά διαπιστώνουμε ότι, για την αντιμετώπιση ασθενών με CRPC υπάρχουν αρκετές διαφορετικές επιλογές, όπως πχ η Αμπιρατερόνη (Abiraterone, Zytiga), η Ενζαλουταμίδη (Enzalutamide, Xtandi), το Ράδιο-223 (Radium-223, Xofigo), η Δοσεταξέλη (Docetaxel, Taxotere) και η Καμπαζιταξέλη (Cabazitaxel, Jevtana) που έχουν δείξει όφελος στην συνολική επιβίωση των ασθενών σε μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III. Οι θεραπείες αυτές είναι ασφαλείς και καλά ανεκτές από τους ασθενείς. Η κλινική απόφαση θεραπείας για κάθε ασθενή θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα συνεκτίμησης πολλών διαφορετικών παραγόντων όπως είναι η ηλικία του ασθενή, η σωματική του κατάσταση, τα κλινικά συμπτώματα, οι συνυπάρχουσες παθήσεις, οι προτιμήσεις του ασθενή, η ιστολογική ταυτότητα του όγκου, το στάδιο, το φορτίο της νόσου, η ύπαρξη σπλαγχνικών μεταστάσεων, η έκταση των οστικών μεταστάσεων, οι εργαστηριακές εξετάσεις, η φυσική πορεία της νόσου, οι προηγούμενες θεραπείες και οι ανταποκρίσεις σε αυτές, και βέβαια η διαθεσιμότητα των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων. Απαραίτητη, κρίνεται η ανεύρεση νέων βιοδεικτών (biomarkers) για την καλύτερη επιλογή και διαστρωμάτωση των ασθενών με σκοπό την εφαρμογή της βέλτιστης διαδοχής των διαθέσιμων θεραπειών για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. ×

> “Για την αντιμετώπιση ασθενών με CRPC και οστικές μεταστάσεις υπάρχει το ραδιοφάρμακο Ράδιο-223 (Radium-223) το οποίο ομοιάζει χημικά με το ασβέστιο, στοχεύει τις οστικές μεταστάσεις και εκπέμπει τοπικά ακτινοβολία α με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση του Ραδίου-223 (Radium-223) είναι στοχευμένη στις οστικές μεταστάσεις χωρίς να επηρεάζει τον υγιή μυελό των οστών διότι η ακτίνα δράση της ακτινοβολίας α είναι περιορισμένη”

Βιβλιογραφία

1. Seisen T, Rouprêt M, Gomez F, Malouf GG, Shariat SF, Peyronnet B, Spano JP, Cancel-Tassin G, Cussenot O. A comprehensive review of genomic landscape, biomarkers and treatment sequencing in castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev. 2016 Jul;48:25-33. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.005. Review
2. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77.doi:10.1093/annonc/mdv222.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, version 2.2017, NCCN.org

Τι αλλάζει στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι η πέμπτη συχνότερη κακοήθεια στην Ελλάδα, με επίπτωση 12 ασθενών ανά 100.000 πληθυσμό το χρόνο [1]. Προσβάλλει κυρίως τους άνδρες με αναλογία 3:1 και οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, η ηλικία, η έκθεση σε χημικές ουσίες, όπως οι αρωματικές αμίνες, και οι χρόνιες φλεγμονές της κύστης.

Μιχάλης Λιόντος, MD, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Παρότι κατά την αρχική διάγνωση μόνο το 25% των ασθενών έχει υψηλής κακοήθειας μυοδιηθητική νόσο που θα χρειαστεί θεραπευτική αντιμετώπιση, το ποσοστό υποτροπής της νόσου είναι εξαιρετικά υψηλό. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο δεν ξεπερνά τους 15 μήνες με τη χρήση χημειοθεραπείας που βασίζεται στην πλατίνα.

Τα δύο τελευταία έτη ωστόσο - για πρώτη φορά μετά από αρκετές δεκαετίες – νέα φάρμακα γίνονται διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της νόσου. Πρόκειται για ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες, αντισώματα δηλαδή που επιδρούν στα λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών με αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση τους έναντι των καρκινικών κυττάρων. Η χρήση της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει μακρά ιστορία και η ενδοκυστική χορήγηση του βακίλου Calmette – Guerin, το γνωστό μας BCG, με σκοπό την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του καρκίνου εφαρμόζεται για πάνω από 30 χρόνια σε ασθενείς με μη διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης. Η αποσαφήνιση όμως των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν επιτρέψει την ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων που στοχεύουν να άρουν την ανασταλτική επίδραση που ασκούν τα κύτταρα του όγκου στα λεμφοκύτταρα του οργανισμού που στοχεύουν ειδικά στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Πρόκειται για τα αντι-PD1 (Program Death 1) και αντι-PD-L1

(Program Death Ligand 1) αντισώματα [2], από τα οποία το nivolulmab έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα, για τους ασθενείς εκείνους με τοπικά προχωρημένη, ή μεταστατική νόσο, που η νόσος τους έχει υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα που είναι και το δραστικότερο φάρμακο σε αυτό το νεόπλασμα. Η έγκριση βασίστηκε στα δεδομένα κλινικής μελέτης, όπου η χρήση του nivolumab προσέφερε ανταπόκριση της νόσου στο 20% των ασθενών και η διάμεση επιβίωσή τους ήταν περίπου 9 μήνες [3]. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και από ανάλογα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας που αναμένεται να λάβουν έγκριση στο εγγύς μέλλον.

Παρά βέβαια την αισιοδοξία που δημιουργούν αυτές οι εξελίξεις για την βελτίωση της αντιμετώπισης μιας ιδιαίτερα επιθετικής νεοπλασίας, γίνεται ήδη κατανοητό από τα δεδομένα των κλινικών μελετών που είναι διαθέσιμα ότι μόνο 1 στους 5 ασθενείς με τη νόσο θα ωφεληθεί από αυτές τις θεραπείες. Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά προκαλούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών ανοσολογική αρχής, όπως είναι η κολίτιδα, η πνευμονίτιδα, οι ενδοκρινοπάθειες κ.α. που χρήζουν ιδιαίτερης αντιμετώπισης. Δυστυχώς, στην παρούσα φάση δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένοι «βιοδείκτες» που να προβλέπουν ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στην θεραπεία αλλά και ποιοι κινδυνεύουν περισσότερο από την εμφάνιση παρενεργειών. Η συνεχιζόμενη μεταφραστική και κλινική έρευνα μέσω της ένταξης ασθενών σε κλινικές μελέτες σίγουρα αποτελεί το καλύτερο εχέγγυο για τη βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης και αυτής της νεοπλασίας. Επιπλέον, τα νέα αυτά φάρμακα ανοίγουν το δρόμο για περαιτέρω μελέτες με συνδυασμούς της ανοσοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία, με συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών παραγόντων και χρήση των τελευταίων σε πρωιμότερα στάδια της νόσου που αναμένεται να έχουν ακόμη καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς. Είναι αλήθεια ότι μια νέα περίοδος, ιδιαίτερα ελπιδοφόρα για το μέλλον, έχει ανοίξει στη θεραπευτική του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. ✕

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. EUCAN 2012
2. Sharma, Padmanee et al.The Lancet Oncology , Volume 18 , Issue 3 , 312 – 322
3. Powles T. et al; Nature. 2014 Nov 27;515(7528):558-62.

Η ανοσοθεραπεία δίνει ελπίδα στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

Το πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (ΠΚΚΤ) αποτελεί μια ετερογενή ομάδα κακοηθειών της ανώτερης αεροφόρου οδού, που αντιστοιχεί περίπου στο 3% όλων των καρκίνων στις ΗΠΑ και ευθύνεται για το 1%-2% των θανάτων από καρκίνο [1].

Αμάντα Ψυρρή
Παθολόγος Ογκολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Η πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου κεφαλής και τραχήλου αποδίδεται στο κάπνισμα και στην κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Εξάλλου, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ως κύρια αιτία εμφάνισης κακοηθειών που εντοπίζονται στο στοματοφάρυγγα [2]. Ο ΠΚΚΤ που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό HPV έχει καλύτερη πρόγνωση και πιθανώς να χρειάζεται λιγότερο εντατική θεραπεία.

Τα χαμηλά ποσοστά συνολικής επιβίωσης, σε συνδυασμό με την τοξικότητα που προκύπτει από τις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στο ΠΚΚΤ, υπογραμμίζουν την ανάγκη για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας. Η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά παραδείγματα, και η ένταξή της στη θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου έχει οδηγήσει σε μακροχρόνιες και ανθεκτικές απαντήσεις.

Η ανοσοθεραπεία έχει εισαχθεί ως στρατηγική για τη θεραπεία του καρκίνου σχεδόν πριν από 100 χρόνια [3], και σήμερα αποδεικνύεται πλέον ερευνητικά ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν πολλαπλούς μηχανισμούς διαφυγής της ανοσοεπιτήρησης. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η περαιτέρω διερεύνηση της μοριακής βάσης του ανοσοποιητικού συστήματος οδήγησε στην ανάπτυξη ανοσοθεραπειών, κυρίως μέσω της αναστολής των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος [4]. Τα ανοσολογικά σημεία ελέγχου, όπως τα CTLA-4 και PD-1, είναι φυσιολογικά, ανοσορυθμιστικά, σηματοδοτικά μονοπάτια, που έχουν μείζονα ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης σε φυσιολογικούς ανθρώπινους περιφερικούς ιστούς [5]. Επομένως, οι αναστολείς σημείων ελέγχου των Τ-λεμφοκυττάρων που στοχεύουν τα CTLA-4 και PD-1 εμποδίζουν αυτές τις ανασταλτικές οδούς και ενισχύουν την ανοσολογική επιτήρηση έναντι καρκινικών κυττάρων, αξιοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα υπέρ των ασθενών με καρκίνο.

Τον Ιούλιο του 2016, το αντι-PD-1 μονοκλωνικό αντίσωμα nivolumab έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) και για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον, ή μεταστατικό ΠΠΚΤ. Η έγκριση του FDA βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης III Checkmate 141, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση για το θεραπευτικό σκέλος του nivolumab έναντι της θεραπείας επιλογής του ερευνητή (7,5 μήνες vs. 5,1 μήνες, p=0.01) σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό, ανθεκτικό σε πλατινούχο σχήμα, ΠΠΚΤ που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με πλατινούχο σχήμα, ή εντός έξι μηνών μετά από αυτή [6]. Το μονοκλωνικό αντίσωμα pembrolizumab, επίσης αναστολέας του PD-1, έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για τη θεραπεία υποτροπιάζοντος και/ή μεταστατικού, πλατινοάντοχου ΠΠΚΤ, βάσει του σημαντικού ποσοστού διάρκειας αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σε μια υποομάδα ασθενών που έλαβαν τη συγκεκριμένη ανοσοθεραπεία σε μια διεθνή, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη [7].

Οι πρόσφατες επιτυχίες των ανοσοθεραπειών επιβεβαίωσαν τη δυνατότητα αξιοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος στη θεραπεία των ασθενών με ΠΠΚΤ, και αποτελούν πολλά υποσχόμενες για το μέλλον θεραπείες σε μια ομάδα ασθενών με κακή πρόγνωση, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον δυνατότητα πλήρων υφέσεων. Ωστόσο, μόνο μια μειοψηφία ασθενών αποκομίζει όφελος από ανοσοθεραπείες ενός παράγοντα, με ορισμένους ασθενείς να μην ανταποκρίνονται καθόλου στη θεραπεία και άλλους να παρουσιάζουν περιορισμένη ανταπόκριση που ακολουθείται από εξέλιξη της νόσου. Μία από τις κύριες προκλήσεις, προς το παρόν, είναι η ανάπτυξη εναλλακτικών στρατηγικών θεραπείας, που θα αναγνωρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα υποσύνολα των ασθενών που μπορεί να ανταποκριθούν στην ανοσοθεραπεία. ×

Βιβλιογραφία

1. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24:379-96.
2. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrri A. E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. J Natl Cancer Inst. 2009;101:412-23.
3. Coley WB.The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res 1991:3–11.
4. Mellman Λ, Coukos G , Dranoff G.Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480:480–9.
5. Smyth MJ, Ngiow SF, Ribas A , et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:143–58.
6. Ferris RL, Blumenschein G , Fayette J , et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375:1856–67.
7. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol 2016;17:956–65.

Στοχευμένη ΧΜΘ στην αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων

Η στοχευμένη θεραπεία αποτελεί νεότερη στρατηγική θεραπείας και χρησιμοποιεί φάρμακα για την ακριβή ανίχνευση και στόχευση των καρκινικών κυττάρων με στόχο την καλύτερη αποτελεσματικότητα. Η στοχευμένη χημειοθεραπεία έχει ως σκοπό τη βελτίωση της χορήγησης και συσσώρευσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στον όγκο. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ναμπ-πακλιταξέλη.

Παναγιώτα Οικονομοπούλου
Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Η πακλιταξέλη αποτελεί χημειοθεραπευτικό φάρμακο διαθέσιμο για πάνω από 25 χρόνια, αλλά λόγω της υψηλά λιποφιλικής φύσης της και της ανάγκης να σχηματίζεται χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το Cremophor EL και την αιθανόλη, σχετίζεται με υψηλά ποσοστά υπερευαισθησίας που απαιτούν την προθεραπεία με στεροειδή/ αντιισταμινικά, με μη γραμμική φαρμακοκινητική και με προφίλ τοξικότητας που δεν επιτρέπει την κλιμάκωση της δόσης.

Η ναμπ-πακλιταξέλη (nanoparticle albumin-based paclitaxel, nab-paciltaxel) αποτελεί μια νέα σύνθεση της πακλιταξέλης, που αποτελείται από κολλοειδή μορφή νανοσωματιδίων πακλιταξέλης διαμέτρου 130 mn συνδεόμενα με αλβουμίνη. Τα σωματίδια της πακλιταξέλης συνδέονται με την αλβουμίνη μέσω μη ομοιοπολικών υδροφοβικών δεσμών, επιτρέποντας την ταχεία αποσύνδεση της πακλιταξέλης κατά την ενδοφλέβια χορήγηση. Η ναμπ-πακλιταξέλη δεν σχηματίζεται με βοήθεια διαλύτη, και επομένως στερείται αντιδράσεων υπερευαισθησίας και τοξικότητας. Η χορήγηση της δεν απαιτεί προθεραπεία με στεροειδή. Επίσης, η ναμπ-πακλιταξέλη είναι φαρμακολογικά διαφορετική από την πακλιταξέλη, έχει γραμμική φαρμακοκινητική και μεγαλύτερη μέγιστη ανεκτή δόση από την πακλιταξέλη. Επιπλέον, μέσω της εκμετάλλευσης την φυσικής αλληλεπίδραση της αλβουμίνης με το μονοπάτι του gp60/caveolin-1, η ναμπ-πακλιταξέλη σχετίζεται με ταχεία και εκλεκτική συσσώρευση της πακλιταξέλης στον όγκο. Πράγματι, φαρμακινητικές μελέτες έχουν δείξει ότι, συγκρινόμενη με την πακλιταξέλη, η ναμπ-πακλιταξέλη σχετίζεται με 9 φορές μεγαλύτερη διείσδυση της πακλιταξέλης στους ιστούς, 33% υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στον όγκο, 10 φορές μεγαλύτερη μέση συγκέντρωση ελεύθερης πακλιταξέλης, και 4 φορές χαμηλότερο ποσοστό απέκκρισης. Ο μηχανισμός δράσης της ναμπ-πακλιταξέλης έχει ως εξής: Η ναμπ-πακλιταξέλη δεσμεύεται στον ειδικό για την αλβουμίνη υποδοχέα γλυκοπρωτείνης, gp60, που βρίσκεται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και ενεργοποιεί την caveolin-1, η οποία δημιουργεί οχήματα (καβεοσώματα) μεταφοράς στο κυτταρόπλασμα. Στη συνέχεια, τα καβεοσώματα συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στον όγκο. Εκεί, το φάρμακο συνδέεται με τις συνδεόμενες με την αλβουμίνη πρωτεΐνες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine). Η συσσώρευση της ναμπ-πακλιταξέλης στις κυτταρικές μεμβράνες του καρκινικού κυττάρου μέσω των πρωτεϊνών που συνδέονται με την αλβουμίνη επιτρέπει τη διάχυση της πακλιταξέλης στο διακυτταρικό τμήμα και την επαγωγή κυτταρικού θανάτου.

Η ναμπ-πακλιταξέλη έχει λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA, EMA) για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου μαστού, του μεταστατικού καρκίνου πνεύμονα (σε συνδυασμό με καρμποπλατίνα) και στο μεταστατικό καρκίνο παγκρέατος (σε συνδυασμό με γεμσιταμπίνη), με βάση την επίτευξη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων σε μελέτες φάσης III. Πιο συγκεκριμένα, η ναμπ-πακιλταξέλη ανέδειξε αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ως δεύτερης γραμμής θεραπεία συγκρινόμενη με την πακλιταξέλη σε πολυκεντρική μελέτη φάσης III. Επίσης, σε πολυκεντρική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με γεμσιταμπίνη ανέδειξε όφελος στην ολική επιβίωση συγκρινόμενη με μονοθεραπεία με γεμσιταμπίνη. Τέλος, σε διεθνή πολυκεντρική μελέτη φάσης III ανέδειξε αύξηση του ποσοστού ανταπόκρισης σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με καρμποπλατίνα σε σύγκριση με το συνδυασμό καρμποπλατίνας - πακλιταξέλης. ×

Βιβλιογραφία

1. Schettini F, Giuliano M, De Placido S, Arpino G. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: Rationale, clinical data and future perspectives. Cancer Treat Rev. 2016 Nov;50:129-14
2. Socinski M, Bondarenko I, Karaseva N, Makhson A, Vynnychenko I, Okamoto I. Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology 30, no 17 (June 2012) 2055-2062.
3. Von Hoff D, Ervin T, Arena F, Chiorean E.G, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin S, Ma W, Saleh M, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero, Hidalgo M, Goldstein D, Cutsem EV, Wei X, Iglesias J, Renschler M. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369:1691-1703October 31, 2013.

Στοχευμένη θεραπεία και ο ρόλος της στο προοδευτικό, ή συμπτωματικό, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Παναγιώτα Οικονομοπούλου
Παθολόγος Ογκολόγος, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αμάντα Ψυρρή
Παθολόγος Ογκολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι μια σπάνια κακοήθεια και ταυτόχρονα αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασία του ενδοκρινικού συστήματος. Η συχνότητα εμφάνισής του έχει αυξηθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Ταξινομείται σε τρεις υποτύπους, το διαφοροποιημένο, το αδιαφοροποίητο και το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΜΚΘ)[1] τα οποία απαντώνται σε συχνότητα >90%[2], 3% - 5%, 5% - 8%[3] αντίστοιχα. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νεοπλασιών με ποικίλη έκβαση. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν εξαιρετική συνολική επιβίωση, ένα ποσοστό αυτών δεν έχει καλή πρόγνωση[4].

Λόγω της κατανόησης της γενετικής παθογένειας του καρκίνου του θυρεοειδούς και της διαθεσιμότητας νεότερων διαγνωστικών εργαλείων, σε συνδυασμό με πληθώρα επιδημιολογικών δεδομένων, η αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς έχει αλλάξει σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Ως αποτέλεσμα υπήρξε σταδιακή εξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων, και ιδιαίτερα η εφαρμογή των ταχέως αναδυόμενων καινοτόμων στοχευμένων θεραπειών[4].

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKI) αποτελούν σημαντική εξέλιξη στην αντιμετώπιση των περιπτώσεων του καρκίνου του θυρεοειδούς καθώς η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική[5].

Ο μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ένας σπάνιος νευροενδοκρινικός όγκος που προέρχεται από τα παραθυλακιώδη C-κύτταρα που παράγουν καλσιτονίνη[5]. Η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι σποραδικές, και το 20% είναι κληρονομούμενες, αποτέλεσμα μιας μετάλλαξης βλαστικής σειράς στο πρωτοογκογονίδιο RET[6]. Η έγκαιρη ανίχνευση, ακολουθούμενη από ολική θυροειδεκτομή και κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό προσφέρει την υψηλότερη πιθανότητα για θεραπεία[7].

Κατά τη διάγνωση παρατηρείται συμμετοχή των λεμφαδένων στο 35% - 50% των ασθενών και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εντοπίζονται στο 10% - 15% αντίστοιχα. Οι συχνότερες θέσεις απομακρυσμένης νόσου εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο, το ήπαρ, τους πνεύμονες και τα οστά. Το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν τοπικά διηθητικούς όζους, ή κλινικά εμφανή εξάπλωση στους περιφερικούς λεμφαδένες. Οι ασθενείς με τοπική νόσο έχουν συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 75,5%. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εμφανίζονται στο 13% των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση και παρουσιάζουν κακή πρόγνωση, με 10ετή επιβίωση μόνο 40%[6]. Η επαναλαμβανόμενη χειρουργική προσέγγιση και η ακτινοθεραπεία ήταν, έως πρόσφατα, τα μόνα εργαλεία για τη θεραπεία μεταστάσεων[5]. Η κατανόηση ότι η ενεργοποίηση του RET, ενός υποδοχέα τυροσινικης κινάσης, είναι πρωταρχικός οδηγός της ογκογένεσης του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς οδήγησε σε κλινικές δοκιμές με αναστολείς

SANOFI GENZYME

Caprelsa®
vandetanib

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ
Για ασθενείς 5 ετών και άνω

Η εγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία του επιθετικού και συμπτωματικού μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς

Η Sanofi Genzyme εστιάζει στην ανάπτυξη ειδικών θεραπειών για εξουθενωτικές ασθένειες που συχνά είναι δύσκολο να διαγνωστούν και να θεραπευτούν, προσφέροντας ελπίδα στους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Μάθετε περισσότερα στο www.sanofigenzyme.com.

GZGR.CAPR.17.05.0067

SANOFI GENZYME

Sanofi Aventis AEBE
Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-994 4062

Η ΠΧΠ των προϊόντων διατίθεται σε επόμενες σελίδες του εντύπου.

κινάσης τυροσίνης[5]. Οι επιτυχίες αυτών των δοκιμών επέτρεψαν την έγκριση της βανδετανίμπης (vandetanib), από την Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (EMA) και τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με προοδευτικό, ή συμπτωματικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς[8]. Προσφάτως, το Δεκέμβριο του 2016, η βαδετανίμπη έλαβε έγκριση και για παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 5 ετών. Η βανδετανίμπη είναι εμπορικά διαθέσιμη και εγκεκριμένη από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων για τη θεραπεία ασθενών με προοδευτικό, ή συμπτωματικό, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς από το Νοέμβριο του 2014. Στην εγκριτική μελέτη το αποτέλεσμα της κύριας ανάλυσης έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βανδετανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα για τη βανδετανίμπη στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν στο ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου, τη βιοχημική ανταπόκριση και του χρόνου έως την επιδείνωση του πόνου[9].

Στόχος της θεραπείας με βανδετανίμπη για επιθετικό και συμπτωματικό ΜΚΘ σε ασθενείς με ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη, ή μεταστατική, νόσο είναι η σταθεροποίηση, ή και η ύφεση του όγκου[9]. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, κόπωση, εξάνθημα και θυλακίτιδα, φωτοευαισθησία, υπέρταση και παράταση του διαστήματος QTc, ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2[10].

Στην χώρα μας υπάρχει αρκετή εμπειρία στη χορήγηση της βανδετανίμπης, καθώς η θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή[11]. ×

> “Η κατανόηση ότι η ενεργοποίηση του RET, ενός υποδοχέα τυροσινικης κινάσης, είναι πρωταρχικός οδηγός της ογκογένεσης του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς οδήγησε σε κλινικές δοκιμές με αναστολείς κινάσης τυροσίνης[5]”

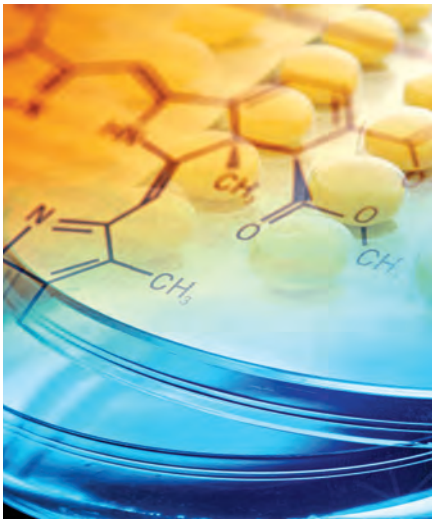
Βιβλιογραφία

1. Jennifer A Woyach, Manisha H Shah, New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer (2009) 16:715–731
2. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty,Susan J. Mandel,Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G. Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward,R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky, American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid(2016) Volume 26, Number 1
3. Κ.Ντάλλες, Ι.Κώστογλου-Αθανασίου, Καρκίνος του θυρεοειδούς, Archives of Hellenic Medicine (2007), 24(3):250–264
4. J.A. Sipos , E.L. Mazzaferri, Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. Clinical Oncology (2010), 22:395-404
5. Maria E Cabanillas, MimiI Hu, Camilo Jimenez, Elizabeth G Grubbs & Gilbert J Cote, Treating medullary thyroid cancer in the age of targeted therapy. Int. J. Endo. Oncol. (2014) 1(2), 203–216
6. Rebecca S. Sippel, Muthusamy Kinnimalaiyaan, Herbbert Chen, Current Management of Medullary Thyroid Cancer , The Oncologist (2008)13:539–547
7. Renato G. Martins, Joseph G. Rajendran, Peter Capell, David R. Byrd, David A. Mankoff, Seattle,Medullary Thyroid Cancer: Options for Systemic: Therapy of Metastatic Disease? Journal of Cninical Oncology (2006) 24(11)
8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 accessed May 23, 2017
9. Samuel A. Wells Jr, Bruce G. Robinson, Robert F. Gagel, Henning Dralle, James A. Fagin, Massimo Santoro,Eric Baudin, Rossella Elisei, Barbara Jarzab, James R. Vasselli, Jessica Read, Peter Langmuir, Anderson J. Ryan,and Martin J. Schlumberge,r Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial, Published Ahead of Print on October 24, 2011 as 10.1200/JCO.2011.35.5040
10. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid (2015) 25 (6):567-610.
11. Katerina Saltiki, Elli Anagnostou, Vaso Vasiliou, Constantinos Tsigkos, Lamprini Papanastasiou, Eleni Anastasiou, Maria Alevizaki Inherited and sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC): experience from the administration of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in progressive disease oral presentation, World MEN 2016, Utrecht

Πρόσβαση των ασθενών στα νέα φάρμακα μέσω κλινικών μελετών και προγραμμάτων πρώιμης πρόσβασης

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από παθολογικά αίτια μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, μόλις 5% των ασθενών συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, ποσοστό ιδιαίτερα μικρό αφού οι δυνατότητες ίασης με τις καθιερωμένες θεραπείες σε αρκετές μορφές καρκίνου είναι αρκετά περιορισμένες.

Ευάγγελος Ντουβέλης, Γεώργιος Πενθερουδάκης
Ογκολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



Ως κλινική δοκιμή ορίζεται κάθε διερεύνηση στον άνθρωπο, που σκοπό έχει τον προσδιορισμό των κλινικών και φαρμακολογικών δράσεων ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου. Οι μελέτες φάσης I διερευνούν τη δόση, ανοχή και τοξικότητα του φαρμάκου, ενώ οι μελέτες φάσης II διερευνούν τη δραστικότητα του φαρμάκου σε διάφορες μορφές καρκίνου. Οι μελέτες φάσης III συγκρίνουν μία νέα θεραπεία με μία καθιερωμένη θεραπεία ή με ένα εικονικό φάρμακο, ενώ οι μελέτες φάσης IV εξελίσσονται μετά την έγκριση του φαρμάκου, διερευνώντας κυρίως νέες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Τα οφέλη από τις ογκολογικές κλινικές μελέτες είναι ποικίλα: Για τους ασθενείς επιτυγχάνεται ταχεία πρόσβαση σε νέες θεραπείες (όπως στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπείες), βελτιώνοντας έτσι τη θεραπευτική αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου. Για τους επαγγελματίες υγείας παρέχονται νέα φάρμακα στη θεραπευτική τους φαρέτρα, με παράλληλη διεύρυνση της γνώσης σε διάφορα πεδία της Ογκολογίας.

Για το Εθνικό Σύστημα Υγείας βελτιώνεται η οργάνωση και ο εξοπλισμός των υγειονομικών δομών, ενώ επέρχεται και εισροή εσόδων για την κάλυψη αναγκών ιδιαίτερα για ειδικευμένο προσωπικό. Τέλος, για την Εθνική Οικονομία υπάρχει εισροή σημαντικών κεφαλαίων με δυνατότητα επενδύσεων σε δομές υγείας, αύξηση της απασχόλησης και δημιουργία νέων θέσεων εργασίας.

Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς δε γνωρίζουν ότι έχουν δυνατότητα ένταξής τους σε μία κλινική μελέτη, ενώ επικρατεί από αρκετούς μία ανασφάλεια απέναντι στην έννοια του όρου «έρευνα», ερμηνεύοντάς την ως «πείραμα» και εξομοιώνοντας τους εαυτούς τους με «πειραματόζωα». Πρέπει λοιπόν να διευκρινίζονται οι δυσανάλογα μικροί κίνδυνοι σε σχέση με το όφελος, η άμεση αποχώρηση από τη μελέτη σε περίπτωση πιθανής σωματικής βλάβης του συμμετέχοντος και η ανάκληση της έγγραφης και ελεύθερης συναίνεσής του όποτε ο ίδιος το θελήσει.
Το Τμήμα Κλινικών Μελετών της Διεύθυνσης Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας του ΕΟΦ στελεχώνεται από επαγγελματίες υγείας με εξειδίκευση σε θέματα κλινικών μελετών, που συμμετέχουν στις τακτικές συναντήσεις των αρμόδιων ευρωπαϊκών επιτροπών και ομάδων εργασίας με θέματα κλινικών δοκιμών. Μία κλινική μελέτη ενεργοποιείται μόνο μετά από έγκριση από την Εθνική Επιτροπή

Δεοντολογίας ΕΕΔ και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκου ΕΟΦ. Στον ΕΟΦ υποβάλλεται η αίτηση έγκρισης της κλινικής μελέτης, το έντυπο συγκατάθεσης των ασθενών που θα συμμετάσχουν σε αυτή, το ερευνητικό πρωτόκολλο για το υπό μελέτη φάρμακο, το ασφαλιστήριο συμβόλαιο, καθώς και το έντυπο για δωρεάν συμμετοχή και δωρεάν χορήγηση του φαρμάκου. Με τη σύμφωνη γνώμη και της ΕΕΔ, η απόφαση του ΕΟΦ γνωστοποιείται εντός 60 ημερών. Τόσο το κέντρο όσο και οι ερευνητές πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.

Τοπικά σε κάθε νοσοκομείο ακολουθεί η σύναψη τετραμερούς σύμβασης (χορηγός, ιατρός, νοσοκομείο, φορέας οικονομικής διαχείρισης). Ο φάκελος κατατίθεται στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου το οποίο γνωμοδοτεί εντός 30 ημερών, υπογράφεται από το Διοικητή εντός 5 ημερών, διαβιβάζεται στον αρμόδιο φορέα και ρυθμιστικές αρχές.

Τον Δεκέμβριο 2012, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μίας μεγάλης καταγραφής από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων αναφορικά με τις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη τα έτη 2010 και 2011. Στις 2.172 μελέτες που αναλύθηκαν, 1 στις 4 μελέτες αφορούσαν ογκολογικά φάρμακα και η Ελλάδα κατετάγη στην 18η θέση στον αριθμό μελετών φάσης II και III.

Στην Ελλάδα εγκρίνονται από τον ΕΟΦ γύρω στις 120 – 155 παρεμβατικές μελέτες ανά έτος, αριθμός αρκετά περιορισμένος, αν αναλογιστούμε ότι σε χώρες με μικρότερο πληθυσμό, ο αντίστοιχος αριθμός είναι πολύ μεγαλύτερος (π.χ. στο Βέλγιο το 2013 εγκρίθηκαν περισσότερες από 500 κλινικές μελέτες). Ειδικά για το 2015 οι αιτήσεις για ογκολογικές μελέτες αποτέλεσαν το 64% των συνολικών αιτήσεων (74/155).

Δυστυχώς, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν διάφορες δυσκολίες αναφορικά με την εκπόνηση των κλινικών μελετών στη χώρα μας. Πρέπει να υπάρξει ένα διαφανές πλαίσιο εργασιών, ένα εθνικό αρχείο καταγραφής των μελετών αυτών, μία ιστοσελίδα πληροφόρησης όλων των ενδιαφερόμενων φορέων, καθώς και επαρκής εκπαίδευση των ερευνητών. Υπάρχουν επίσης δυσκολίες που σχετίζονται με το κόστος των συμβάσεων ασφάλισης των ασθενών και τον προϋπολογισμό των απαιτούμενων απεικονιστικών και αιματολογικών εξετάσεων και τη μη αποζημίωση των μη υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων των διεθνών μελετών. Τέλος, είναι ανάγκη να βελτιωθεί η συνεργασία των εθνικών φορέων με τα νοσοκομεία και τους ερευνητές, να ελαχιστοποιηθούν οι δαπάνες και να βελτιωθούν τα κίνητρα για τις εμπλεκόμενες υγειονομικές μονάδες.

Έτσι, ο Έλληνας καρκινοπαθής θα καρπωθεί των εξελίξεων στη θεραπεία του δυσίατου νόσηματός του, αλλά και η χώρα μας θα αποτελέσει σημαντικό εταίρο στις πολυκεντρικές μελέτες στο χώρο της Διεθνούς Ογκολογίας με μεγάλα οικονομικά οφέλη για αυτή. ×

“Στις 2.172 μελέτες που αναλύθηκαν, 1 στις 4 μελέτες αφορούσαν ογκολογικά φάρμακα και η Ελλάδα κατετάγη στην 18η θέση στον αριθμό μελετών φάσης II και III. Στην Ελλάδα εγκρίνονται από τον ΕΟΦ γύρω στις 120 – 155 παρεμβατικές μελέτες ανά έτος, αριθμός αρκετά περιορισμένος, αν αναλογιστούμε ότι σε χώρες με μικρότερο πληθυσμό, ο αντίστοιχος αριθμός είναι πολύ μεγαλύτερος”

Βιβλιογραφία

1. ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016, http://www.eof.gr/web/guest/newya
2. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) RTO01 – Final meeting – 17/12/2012

Ο ρόλος των μητρώων ασθενών στον σχεδιασμό και εφαρμογή παρεμβάσεων ελέγχου του καρκίνου

Ο ρόλος των μητρώων ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε κάθε επίπεδο μεγέθους. Τέτοια μητρώα ασθενών μπορεί να τηρούνται από πολλούς φορείς μικρού ή μεσαίου μεγέθους όπως, ένα ιατρείο μια κλινική ένα νοσοκομείο ή μια Επιστημονική εταιρεία πχ η Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας.

Γεράσιμος Αραβαντινός
Δρ., Παθολόγος - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντονιστής Διευθυντής,
Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Ο αρχικός σκοπός ύπαρξής τους είναι η καταγραφή των ασθενών του φορέα και της πορείας και της έκβασης της νόσου τους, ώστε να υπάρξουν πληροφορίες που μπορεί να αποδειχθούν πολύτιμες σε άλλους ασθενείς.
Όμως η αξία της πληροφορίας είναι μεγαλύτερη, όταν αφορά πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών πχ σε επίπεδο χώρας, οπότε μιλάμε Εθνικό Αρχείο. Όσον αφορά τις κακοήθειες θα μιλούσαμε για Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών (ΕΑΝ).
Δυστυχώς, η χώρα μας είναι πρακτικά η μοναδική στην Ευρώπη που δεν διαθέτει τέτοιο αρχείο.

Πολλοί Ογκολογικοί φορείς με πρωταγωνίστρια την Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας από το τέλος της δεκαετίας του 90 έχουν προσπαθήσει και πιέσει τη Πολιτεία για τη δημιουργία του ΕΑΝ, προσφέροντας τεχνογνωσία, ακόμη και αρχική οικονομική ενίσχυση.

Κατά καιρούς η Πολιτεία έχει συγκροτήσει επιτροπές οι οποίες έκαναν λεπτομερείς εισηγήσεις χωρίς να ξεκινήσει τελικά κάτι.
Τα τελευταία χρόνια μέσω προγράμματος ΕΣΠΑ του ΚΕΕΛΠΝΟ έγινε νέα προσπάθεια χρησιμοποιώντας καταγραφείς από το προσωπικό των νοσοκομείων του ΕΣΥ. Ουσιαστικά έγινε προσπάθεια καταγραφής ιστολογικών σε συγκεκριμένα νοσοκομεία, από όσο γνωρίζουμε χωρίς εκτεταμένη χρήση του ΑΜΚΑ ώστε να αποφεύγονται διπλοεγγραφές. Από όσα έχουν γίνει γνωστά δεν υπήρξε καταγραφή πορείας νόσου ανά ασθενή και είναι άγνωστο στον γράφοντα εάν υπήρξαν στοιχεία έκβασης (πλήρης ύφεση, ίαση, θάνατος) ανά ασθενή.
Κατά τη γνώμη μας η δημιουργία ΕΑΝ απαιτεί εμπλοκή άμεση της Πολιτείας με οργανωτικό και συντονιστικό ρόλο ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα χωρίς να παραβιαστούν προσωπικά δεδομένα των ασθενών.

Αισιοδοξία γεννά πρόσφατη πρωτοβουλία της Πολιτείας (Ιούνιος2017) για επανέναρξη της προσπάθειας δημιουργίας ΕΑΝ με την χρησιμοποίηση επιστημόνων που έχουν τη θέληση, τη γνώση και εμπειρία και οπωσδήποτε ενδιαφέρον για τον υψηλό αυτόν στόχο. Ας το ελπίσουμε για το καλό των ασθενών μας και της ελληνικής ογκολογίας. ×

Ο ρόλος της δίαιτας και του τρόπου ζωής στην μείωση υποτροπών του καρκίνου

Η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία δημοσίευσε το 2012 για πρώτη φορά επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τους επιζώντες ασθενείς με καρκίνο, με έμφαση στα οφέλη για την υγεία τους από τη διατήρηση υγιούς βάρους, την τακτική άσκηση και την υγιεινή διατροφή με βάση την μεσογειακή δίαιτα.

Σοφία Καραγεωργοπούλου
MD, Medical Oncologist

Η ίδια εταιρεία συστήνει τακτική άσκηση (> 150 λεπτά ήπιας, ή 75 λεπτά έντονης σωματικής άσκησης ανά εβδομάδα), περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ (< 1 μερίδα ανά ημέρα) και διατήρηση σωματικού βάρους (BMI < 25 kg/m2) για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού [1, 2]. Η υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής σύμφωνα με τις τρεις αυτές κατευθυντήριες οδηγίες μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που, είτε έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού, είτε ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, λόγω βεβαρημένου ατομικού, οικογενειακού, ή κληρονομικού ιστορικού. Συμμόρφωση και με τις τρεις αυτές οδηγίες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας κατά 53% σε ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο του μαστού, κατά 44% στις γυναίκες που αρχικά δεν είχαν νοσήσει και κατά 61% σε εκείνες που ήταν φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1/2 [3].

Στο πρόσφατο διεθνές συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), το 2017, ερευνητές ανακοίνωσαν αποτελέσματα σύμφωνα με τα οποία η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 7 ετών 992 ασθενών που νόσησαν από καρκίνο του παχέως εντέρου σταδίου III, εκείνοι που διατήρησαν υγιές σωματικό βάρος, ακολούθησαν τακτική σωματική άσκηση και διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, δημητριακά, φρούτα και λαχανικά, και χαμηλή σε κόκκινο και κατεργασμένο κρέας, όπως επίσης και αυτοί που κατανάλωναν έως μία μερίδα αλκοόλ ημερησίως, πέτυχαν μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 51% και του κινδύνου υποτροπής από καρκίνο του παχέως. εντέρου κατά 42% [4].

Το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας σε διάφορες μορφές καρκίνου. Στην μελέτη Women's Health Initiative ο αυξημένος κίνδυνος επίπτωσης διηθητικού καρκίνου του μαστού παρέμεινε μέχρι και 20 χρόνια από τη διακοπή του καπνίσματος. Συγκεκριμένα, πρώην καπνίστριες με έκθεση σε >20 και > 35 pack-years είχαν αντίστοιχα 22% και 37% αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ενώ οι ασθενείς που συνέχιζαν το κάπνισμα και μετά τη διάγνωση είχαν 41% μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής και 60% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού, συγκριτικά με τις μη καπνίστριες [5]. Αυξημένα ποσοστά θνητότητας, αλλά και βιοχημικής υποτροπής (HR: 1,82 και 1,48 αντίστοιχα) παρατηρούνται και σε ασθενείς που είναι καπνιστές και διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη [6]. Τέλος, καπνιστές που συνεχίζουν να καπνίζουν και μετά από την αρχική διάγνωση έχουν μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και θανάτου και σε άλλους τύπους νεοπλασιών, όπως αυτή του πνεύμονα, της κεφαλής-τραχήλου, της ουροδόχου κύστεως, του καρκίνου του οισοφάγου και στομάχο,υ αλλά και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των ωοθηκών. ×

Βιβλιογραφία

1. Kushi LH et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. Cancer J Clin 2012;62(1):30–67.
2. Thomson CA et al. Nutrition and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines, Cancer Risk, and Mortality in the Women's Health Initiative. Cancer Prev Res 2014; 7(1):42–53
3. Cloud A J et al. The impact of cancer prevention guideline adherence on overall mortality in a high-risk cohort of women from the New York site of the Breast Cancer Family Registry. Breast Cancer Res Treat 2015; 149:537–546
4. Erin Van Blarigan et al. American Cancer Society (ACS) Nutrition and Physical Activity Guidelines after colon cancer diagnosis and disease-free (DFS), recurrence-free (RFS), and overall survival (OS) in CALGB 89803 (Alliance). J Clin Oncol 2017;35 (suppl; abstr 10006)
5. Pierce JP et al. Lifetime Cigarette Smoking and Breast Cancer Prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project J Natl Cancer Inst 2014 Jan;106(1)
6. Kenfield SA et al. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. JAMA: the journal of the American Medical Association 2011;305(24):2548-2555.

cobas® EGFR Mutation Test v2
Το πρώτο τεστ υγρής βιοψίας στον καρκίνο του πνεύμονα

Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος και στα δύο φύλα και ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους από καρκίνο παγκοσμίως. Το 2008, διαγνώστηκαν 1,6 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα και περίπου 1 εκατομμύριο θάνατοι από τη νόσο [1]. Ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα. Το 15% περίπου των καπνιστών πρόκειται να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα [2]. Τα δεδομένα για τη χώρα μας είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά, αφού η Ελλάδα είναι η δεύτερη χώρα σε κατανάλωση καπνού, και η χώρα με τη μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε ηλικίες κάτω των 45 ετών. Η υποψία ύπαρξης νεοπλασμάτων του πνεύμονα τίθεται κατόπιν κλινικής εξέτασης. Η διάγνωση πραγματοποιείται μέσω απεικονιστικών εξετάσεων, οπότε και καθορίζεται η έκταση και το στάδιο της νόσου. Τέλος, η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου του νεοπλάσματος, ο οποίος γίνεται κατόπιν επεμβατικών μεθόδων [3].

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Ο ΜΜΚΠ περιγράφει μια κατηγορία περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζονται «μη μικροκυτταρικοί», επειδή τα κύτταρα που βρίσκονται στον όγκο δεν φαίνονται μικρά κάτω από το μικροσκόπιο, σε αντίθεση με έναν άλλο λιγότερο κοινό τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) και χαρακτηρίζεται από το μικρό μέγεθος κυττάρων από τα οποία αποτελείται. Ο ΜΜΚΠ μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε σημείο του ιστού που επενδύει τις αεροφόρους οδούς στον πνεύμονα. Ο ΜΜΚΠ διαιρείται περαιτέρω σε πλακώδη και μη πλακώδη καρκίνο (κυρίως αδενοκαρκίνωμα), με βάση τα ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Ο ΜΜΚΠ αντιπροσωπεύει το 80% με 85% όλων των καρκίνων του πνεύμονα [4], [5], [6].

Θεραπευτική προσέγγιση του ΜΜΚΠ

Η πρόγνωση των ασθενών με ΜΜΚΠ είναι μικρή, με 5ετές ποσοστό επιβίωσης 15% [7]. Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η χειρουργική εκτομή είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με πρώιμο στάδιο της νόσου. Ωστόσο, σχεδόν το 80% των ασθενών παρουσιάζει τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ [7]. Μέχρι πρόσφατα, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ήταν η μόνη συστηματική θεραπευτική επιλογή, διαθέσιμη για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, αρκετές στοχευμένες θεραπείες έχουν αναπτυχτεί για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ, όπως το μονοκλωνικό anti-EGFR αντίσωμα cetuximab, το VEGF αντίσωμα bevacizumab και οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης του γονιδίου EGFR (TKIs). Αυτές οι θεραπείες, παράλληλα με τη χημειοθεραπεία, έχουν πλέον ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής, ως θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Η χρήση των βιοψιών στη διάγνωση της νόσου

Η βιοψία είναι μια απαραίτητη ιατρική πράξη που περιλαμβάνει τη δειγματοληψία κυττάρων, ή ιστού, για εξέταση και προσδιορισμό

> “Το cobas® EGFR Mutation Test v2 είναι το μοναδικό τεστ που φέρει σήμανση για διαγνωστική χρήση (CE-IVD) στην Ευρώπη, αλλά έχει παράλληλα και έγκριση από τον αμερικάνικο FDA. Στις 01/06/2016, ο FDA ενέκρινε το cobas® EGFR Mutation Test v2 στο πλάσμα ως συνοδό διαγνωστικό τεστ (CDx) για την ανίχνευση των ελλείψεων του εξωνίου 19, ή τις μεταλλάξεις αντικατάστασης του εξωνίου 21 (L858R) του γονιδίου EGFR, για την επιλογή ασθενών με ΜΜΚΠ και τη θεραπεία τους με Tarceva® (erlotinib)”

της παρουσίας ή έκτασης μιας ασθένειας, εν προκειμένω του καρκίνου. Ο ιστός εν συνεχεία επεξεργάζεται με χρωστικές και εξετάζεται με μικροσκόπιο από παθολογοανατόμο. Η βιοψία ιστού είναι η μέθοδος αναφοράς για τη διαχείριση ασθενών με καρκίνο. Η ανάλυση του δείγματος βιοψίας ιστού ήταν η μόνη επιλογή για τον καθορισμού του ιστού όπου εντοπιζόταν ο καρκίνος, καθώς και του σταδίου ασθένειας, αφού παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την ανταπόκριση ή την αντίσταση του ασθενούς στη θεραπεία.

Με την ανάπτυξη των στοχευμένων θεραπειών, κρίνεται πλέον απαραίτητη η αξιολόγηση της παρουσίας ή απουσίας συγκεκριμένων μοριακών αλλοιώσεων, σε συνδυασμό πάντα με τα ιστολογικά ευρήματα. Τα συνοδά διαγνωστικά τεστ (Companion Diagnostics, ή CDx) χρησιμοποιούνται πλέον στην καθημερινή εργαστηριακή και κλινική πρακτική, για να καθορίσουν την επιλογή των ασθενών που θα επωφεληθούν από τις διαθέσιμες στοχευμένες θεραπείες.

Περιορισμοί των βιοψιών ιστού

Καθώς λοιπόν αυξάνεται συνεχώς η αναγκαιότητα για καθορισμό των γενετικών αλλοιώσεων στη διάγνωση του καρκίνου, αναλογικά αυξάνεται και η απαιτούμενη ποσότητα καρκινικού ιστού που πρέπει να λαμβάνεται κατά τη βιοψία. Παρόλα αυτά, οι μέχρι στιγμής διαθέσιμες διαδικασίες βιοψίας έχουν σημαντικούς περιορισμούς.

Ο σπουδαιότερος περιορισμός της βιοψίας ιστού συνίσταται στο πιθανά χαμηλό ποσοστό καρκινικού ιστού και στην περιορισμένη επαναληψιμότητα, αφού η δειγματοληψία πραγματοποιείται από μικρή περιοχή του όγκου και πιθανότατα δεν αντικατοπτρίζει όλες τις υφιστάμενες μεταλλάξεις και την ετερογένεια του ιστού [10].

Γενετική ετερογένεια υφίσταται όχι μόνο μεταξύ διαφορετικών καρκινικών εστιών του ίδιου ασθενή, αλλά και εντός του ίδιου όγκου. Η ετερογένεια εντός όγκου στον καρκίνο του πνεύμονα έχει δημοσιευθεί από τρεις διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, χαρακτηρίζει όμως και όγκους άλλων οργάνων [11]. Επομένως, η βιοψία ιστού μπορεί να παρέχει περιορισμένες πληροφορίες, δυσχεραίνοντας τη θεραπεία, καθώς ο καρκίνος εξελίσσεται γενετικά σε βάθος χρόνου, δημιουργεί μεταστάσεις και αναπτύσσει αντίσταση σε αρχικά αποτελεσματικές θεραπείες.

Τα ανωτέρω υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα για βελτιωμένες μεθόδους βιοψίας, λιγότερο επεμβατικές, που παρέχουν επαρκείς ποσότητες δειγμάτων, αντικατοπτρίζουν ολόκληρο τον όγκο και επιτρέπουν τον τακτικό έλεγχο και τη συχνή εξέταση από πολλαπλές καρκινικές εστίες.

Υγρή βιοψία

Τους ανωτέρω περιορισμούς της βιοψίας ιστού έρχεται να καλύψει η υγρή βιοψία, μια μη επεμβατική μέθοδος για την αξιολόγηση του γενετικού προφίλ του καρκίνου. Η υγρή βιοψία βασίζεται στην ανάλυση του ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA (cfDNA) που υπάρχει στο πλάσμα [14], και πραγματοποιείται με απλή λήψη αίματος. Ο όγκος απελευθερώνει πληροφορίες για τους βιοδείκτες μέσω του μονοπατιού της κυτταρικής του νέκρωσης και την απελευθέρωση των νεκρών κυττάρων και των κυτταρικών θραυσμάτων. Εν συνεχεία, αυτά τα κύτταρα εγκολπώνονται από τα φαγοκύτταρα που επεξεργάζονται το κυτταρικό DNA του όγκου και το απελευθερώνουν στην κυκλοφορία του αίματος.

Επειδή το cfDNA απομονώνεται από καρκινικά κύτταρα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των ίδιων γενετικών ανωμαλιών που υπάρχουν στον όγκο, δηλαδή μεταλλάξεων, πολλαπλασιασμού, χρωμοσωμικών αναδιατάξεων και υπερμεθυλίωσης. Επιπρόσθετα του cfDNA, οι υγρές βιοψίες μπορούν να χρησιμοποιήσουν ως πηγή καρκινικού DNA κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs), ή εξωσώματα. Τα CTCs είναι ανέπαφα καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν ελεύθερα στο αίμα και μπορούν να αποτελέσουν πηγή καρκινικού DNA [15]. Για να πραγματοποιηθεί μια υγρή βιοψία, λαμβάνεται αίμα από τον ασθενή και εν συνεχεία απομακρύνονται τα κύτταρα, αποδίδοντας πλάσμα.

Το πλάσμα χρησιμοποιείται για την απομόνωση cfDNA, που αποτελεί το αρχικό υλικό για τις διαγνωστικές αναλύσεις. Απαιτώντας μόνο μια σταγόνα αίματος, η υγρή βιοψία μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές, με ελάχιστες επιπτώσεις στον ασθενή. Επειδή μέσω της υγρής βιοψίας αναλύεται απευθείας το DNA του όγκου, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των ογκογονιδίων-βιοδεικτών, όπως KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA και

EGFR. Για τη μεγιστοποίηση της ευαισθησίας, τα δείγματα υγρής βιοψίας εξετάζονται με μεθόδους είτε αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS), είτε PCR πολλαπλασιασμού.

Το cobas® EGFR Mutation Test v2

Όλες οι παραπάνω ανάγκες οδήγησαν την Roche Diagnostics, πρωτοπόρο εταιρεία στον χώρο της Μοριακής Διάγνωσης, να σχεδιάσει το cobas® EGFR Mutation Test v2, το πρώτο τεστ υγρής βιοψίας στον καρκίνο του πνεύμονα.

Το cobas® EGFR Mutation Test v2 κάνει χρήση της τεχνολογίας Real-Time PCR και δύναται να ανιχνεύσει 42 μεταλλάξεις στα εξώνια 18, 19, 20 και 21 του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), σε DNA που προέρχεται από μονιμοποιημένο σε φορμόλη, εγκλεισμένο σε παραφίνη (FFPET) ανθρώπινο ιστό ή πλάσμα, ασθενών με ΜΜΚΠ.

Το cobas® EGFR Mutation Test v2 έχει ένδειξη όχι μόνο για τον εντοπισμό ασθενών με ΜΜΚΠ, αλλά και για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με μικρομοριακούς αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) που έχουν στόχο τον EGFR. Οι TKIs, όπως το erlotinib και το gefinitib, προσδένονται στο EGFR και αποτελούν αποτελεσματικά αντικαρκινικά φάρμακα για ασθενείς με ΜΜΚΠ. Μεταλλάξεις σε ATP-περιοχή πρόσδεσης του EGFR ενισχύουν την πρόσδεση του TKI σε βάρος της ATP και προσδίδουν ευαισθησία σε αυτούς τους παράγοντες [17]. Σταδιακά όμως, οι ασθενείς αναπτύσσουν αντίσταση στα TKIs. Στο 90% των περιπτώσεων [18] αυτό συσχετίζεται με την ύπαρξη της μετάλλαξης T790M, οπότε και η ταυτοποίηση των ασθενών που φέρουν τη μετάλλαξη είναι σημαντική, αφού αυτός ο πληθυσμός πιθανότατα θα επωφεληθεί από τα TKIs τρίτης γενιάς. Οι Sorensen BS et al., έδειξαν με τη μελέτη τους ότι ο έλεγχος με διαδοχικά δείγματα πλάσματος ασθενών σε θεραπεία με erlotinib οδήγησε στη μείωση των TKI σχετιζόμενων EGFR μεταλλάξεων κατά 96% [19].

Το cobas® EGFR Mutation Test v2 είναι το μοναδικό τεστ με τα παραπάνω χαρακτηριστικά που φέρει σήμανση για διαγνωστική χρήση (CE-IVD) στην Ευρώπη, αλλά έχει παράλληλα και έγκριση από τον αμερικάνικο FDA. Στις 01/06/2016, ο FDA ενέκρινε το cobas® EGFR Mutation Test v2 στο πλάσμα ως συνοδό διαγνωστικό τεστ (CDx) για την ανίχνευση των ελλείψεων του εξωνίου 19, ή τις μεταλλάξεις αντικατάστασης του εξωνίου 21 (L858R) του γονιδίου EGFR, για την επιλογή ασθενών με ΜΜΚΠ και τη θεραπεία τους με Tarceva® (erlotinib). Το cobas® EGFR Mutation Test v2 είχε ήδη ένδειξη για τα δείγματα ιστού. Στις 28/09/2016, ο FDA ενέκρινε το cobas® EGFR Mutation Test v2 ως συνοδό διαγνωστικό τεστ (CDx) για την ανίχνευση της μετάλλαξης T790M του γονιδίου EGFR σε δείγματα ιστού ή πλάσματος και την επιλογή των θετικών σε αυτή τη μετάλλαξη ασθενών με ΜΜΚΠ για θεραπεία με TaqrissoTM (osimertinib). Το cobas® EGFR Mutation Test v2 είναι το πρώτο τεστ υγρής βιοψίας και το μοναδικό συνοδό διαγνωστικό τεστ για δείγματα ιστού και πλάσματος για όλες τις γραμμές θεραπείας που είναι εγκεκριμένο από τον FDA. ×

> “Το cobas® EGFR Mutation Test v2 κάνει χρήση της τεχνολογίας Real-Time PCR και δύναται να ανιχνεύσει 42 μεταλλάξεις στα εξώνια 18, 19, 20 και 21 του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), σε DNA που προέρχεται από μονιμοποιημένο σε φορμόλη, εγκλεισμένο σε παραφίνη (FFPET) ανθρώπινο ιστό ή πλάσμα, ασθενών με ΜΜΚΠ”

Βιβλιογραφία

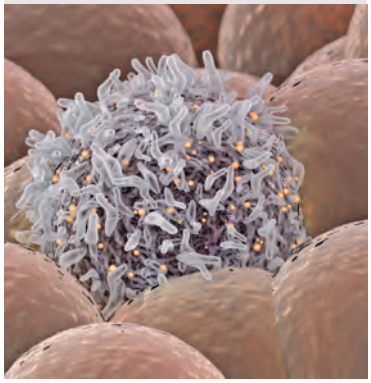
1. Int J Cancer. 2010 Dec 15; 127(12):2893-917.
2. Smith PW (2008), Biology and epidemiology of lung cancer.
3. http://www.nice.org.uk/guidance/CG121/Guidance
4. Non-Small Cell Lung Cancer at eMedicine
5. http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer
6. J Clin Oncol 2006; 24 (abstr 7082).
7. Mayo Clin Proc. 2008 May; 83(5):584-94. Review.
8. The World of the Cell, Becker, W.M., et al., 7th ed. San Francisco, CA; 2009.
9. Kimball's Biology Pages. "Oncogenes"
10. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15; 21(6):1258-66. Review.
11. Science. 2014 Oct 10; 346(6206):251-6.
12. Oncologist. 2014 Jul; 19(7):774-9.
13. J Clin Oncol. 2013 Jan 1; 31(1):17-22.
14. J Clin Oncol. 2014 Feb 20; 32(6):579-86. Review.
15. Pharmacol Ther. 2014 Feb; 141(2):209-21. Review.
16. Front Immunol. 2015 Jan 12; 5:685.
17. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Sep 7; 101(36):13306-11.
18. Clin Cancer Res. 2008 Nov 15; 14(22):7519-25.
19. Cancer. 2014 Dec 15; 120(24):3896-901.
20. J Thorac Oncol. 2015 Oct; 10(10):1437-43.

Σοφία Νέτα

Έγκριση θεραπείας με κομπιμετινίμπη και βεμουραφενίμπη για το προχωρημένο μελάνωμα

Διαθέσιμη είναι στους ασθενείς στην Ελλάδα η κομπιμετινίμπη (Cobimetinib) σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη (Vemurafenib) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα, που φέρει τη μετάλλαξη BRAF V600, καθώς εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και αποζημιώνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Περίπου 232.000 νέα περιστατικά με μελάνωμα διαγιγνώσκονται ετησίως σε όλον τον κόσμο, ενώ η μετάλλαξη BRAF V600 εμφανίζεται στο 30% - 70% των περιστατικών της νόσου.

Η ευρωπαϊκή έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III coBRIM που έδειξαν ότι η συνδυαστική θεραπεία με κομπιμετινίμπη και βεμουραφενίμπη βοηθά τους ασθενείς με μη προθεραπευμένο, θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600, προχωρημένο, μελάνωμα να ζήσουν για περισσότερο από ένα χρόνο χωρίς επιδείνωση της νόσου τους, καταστέλλοντας πιο αποτελεσματικά την ανάπτυξη του καρκίνου, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βεμουραφενίμπη. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III coBRIM, τα άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600, προχωρημένο μελάνωμα και έλαβαν θεραπεία με κομπιμετινίμπη σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη έζησαν για διάμεσο διάστημα χωρίς επιδείνωση της νόσου τους, ή θάνατο (επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PFS) ενός έτους (12,3 μήνες), συγκριτικά με τους 7,2 μήνες της μονοθεραπείας με βεμουραφενίμπη. Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις έφτασαν το 70% και η μέση συνολική επιβίωση πλησίασε τα 2 χρόνια, έναντι 50% και 17,4 μήνες για το σκέλος της μονοθεραπείας. ⊘



Πολλαπλή Σκλήρυνση: Μεγαλύτερη Θεραπευτική Επίδραση των δισκίων Κλαδριβίνης σε υποτροπιάζοντες ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου

Η Merck ανακοίνωσε την παρουσίαση των νέων αναλύσεων των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τα υπό έρευνα δισκία κλαδριβίνης σε αναρτημένες ανακοινώσεις στην Ετήσια Συνάντηση της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (AAN) που πραγματοποιείται στις 22 - 28 Απριλίου 2017, στη Βοστώνη, Μασαχουσέτη. Τα ευρήματα από μια αναδρομική ανάλυση υποομάδων της μελέτης CLARITY Φάσης III, σε 289 ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης αναπηρίας και υποτροπής με δισκία κλαδριβίνης σε δόση 3,5mg/kg, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι, είτε δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία, είτε είχαν προηγούμενα λάβει νοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Η ανάλυση κατέδειξε ότι η θεραπεία με δισκία κλαδριβίνης 3,5 mg/kg συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εξάμηνης επιβεβαιωμένης εξέλιξης στην κλίμακα αναπηρίας EDSS σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου (82%), από εκείνη που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης CLARITY (47%), έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, τα δισκία κλαδριβίνης μείωσαν το σχετικό κίνδυνο του ετήσιου ρυθμού υποτροπών σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου (67%), σε σύγκριση με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης CLARITY (58%). Η μελέτη διαπίστωσε ότι το ιστορικό υποτροπών και θεραπείας, καθώς και τα χαρακτηριστικά της μαγνητικής τομογραφίας, μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και εξέλιξης της αναπηρίας. ⊘

CHMP: Πρόταση για έγκριση του sarilumab για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) υιοθέτησε θετική γνωμοδότηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο sarilumab, συστήνοντας την έγκρισή του για χρήση σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η CHMP συνέστησε τη χρήση του sarilumab σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, ή μη ανοχή, σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs). Το sarilumab είναι δυνατό να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX), ή εφόσον δεν ενδείκνυται θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX).

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αναμένεται να λάβει την οριστική απόφαση για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας (MAA) του sarilumab στην Ευρωπαϊκή Ένωση τους επόμενους μήνες. Η γνωμοδότηση βασίζεται σε στοιχεία από επτά κλινικές μελέτες Φάσης 3 στο πλαίσιο του παγκόσμιου προγράμματος κλινικής ανάπτυξης SARIL-RA, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι SARIL-RA-MOBILITY, SARIL-RA-TARGET και SARIL-RA-MONARCH. ⊘

Τοσιλιζουμάμπη: Χορηγείται πλέον και υποδόρια

Στη φαρέτρα των επιστημόνων προστίθεται η νέα μορφή της ήδη εγκεκριμένης θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, που πλέον, εκτός της αποτελεσματικότητας της καθώς και του προφίλ ασφάλειας της, παρέχει ένα ακόμη πλεονέκτημα: χορηγείται και υποδόρια βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο λόγος για την τοσιλιζουμάμπη, τον μοναδικό βιολογικό παράγοντα κατά του υποδοχέα της IL-6, ο οποίος είναι διαθέσιμος από το 2009 σε ενδοφλέβια μορφή, και πλέον εγκρίθηκε το 2014 και για υποδόρια χορήγηση, είτε ως μονοθεραπεία, είτε συνδυαστική θεραπεία με συνθετικά τροποποιητικά της νόσου (csDMARDs). Το νέο υποδόριο σκεύασμα της τοσιλιζουμάμπης πήρε έγκριση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ασθενείς με μη ανοχή, ή αποτυχία ανταποκρίσης σε άλλες θεραπείες, για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.
Η έγκριση του νέου σκευάσματος της τοσιλιζουμάμπης βασίστηκε στα δεδομένα των μελετών φάσης III SUMMACTA και BREVACTA. Η μελέτη SUMMACTA έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα του υποδόριου σκευάσματος ήταν συγκρίσιμη με αυτή του ενδοφλέβιου. Επιπρόσθετα, το υποδόριο επέδειξε μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και μειωμένη εξέλιξη της αρθρικής βλάβης σε διάστημα 48 εβδομάδων, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη μελέτη BREVACTA. Να σημειωθεί ότι το υποδόριο σκεύασμα της τοσιλιζουμάμπης θα διατίθεται μέσω προγεμισμένης σύριγγας. ⊘

Νέα δεδομένα για τη σεκουκινουμάμπη

Νέα δεδομένα που υποδεικνύουν, για πρώτη φορά, ότι η σεκουκινουμάμπη μπορεί να μεταβάλλει την πορεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης, οδηγώντας σε μακροχρόνια κάθαρση του δέρματος χωρίς θεραπεία, ανακοίνωσε η Novartis. Η σεκουκινουμάμπη είναι ο πρώτος και μοναδικός αναστολέας IL-17A για τον οποίο έχει αναφερθεί αυτή η πιθανότητα μεταβολής της νόσου. Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν στο Annual Maui Derm for Dermatologists 2017, που πραγματοποιήθηκε στο Μάουι της Χαβάης, και στο οποίο η Novartis παρουσίασε 14 εργασίες.

Μετά από ένα έτος θεραπείας με σεκουκινουμάμπη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε συνεχή θεραπεία, είτε να διακόψουν τη θεραπεία μέχρι να υποτροπιάσουν. Οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχή θεραπεία διατήρησαν το υψηλό τους επίπεδο ανταπόκρισης. Από τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία, το 21% διατήρησε καθαρό δέρμα για έως και ένα χρόνο χωρίς θεραπεία και το 10% διατήρησε το καθαρό δέρμα μετά από δύο χρόνια χωρίς θεραπεία. Οι ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ήταν πιθανότερο να υποτροπιάσουν, υποδεικνύοντας ότι η πρώιμη παρέμβαση αυξάνει την πιθανότητα μη υποτροπής. Προηγούμενα δεδομένα έχουν δείξει ότι η σεκουκινουμάμπη, ένας πλήρως ανθρώπινος αναστολέας της κυτοκίνης IL-17A, επιτυγχάνει μακροχρόνια καθαρό ή σχεδόν καθαρό δέρμα (PASI 90-100) σε ποσοστό έως και 80% των ασθενών με θεραπεία έως και τέσσερα έτη. ⊘

Εξελίξεις στην αντιμετώπιση της Σπογγοειδούς Μυκητίασης

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έδωσε έγκριση για τη χρήση του gel μεχλωραιθαμίνης σε δοσολογία 160 μικρογραμμαρίων/γραμμάριο για τη θεραπεία της σπογγοειδούς μυκητίασης (δερματικό Τ-λέμφωμα, MF-CTCL).

Η έγκριση της κυκλοφορίας του gel μεχλωραιθαμίνης βασίστηκε στα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης 201. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη ποτέ στο πρώιμο στάδιο της σπογγοειδούς μυκητίασης (MF-CTCL), στην οποία συμμετείχαν 260 ασθενείς. Σε αυτήν τη μελέτη, στον πληθυσμό που αξιολογήθηκε, το 77% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με gel μεχλωραιθαμίνης για τουλάχιστον 6 μήνες εμφάνισε κλινική ανταπόκριση με βάση την εκτίμηση της βαθμολογίας της κλίμακας CAILS (Composite Assessment of Index Lesion Severity). Κλινική ανταπόκριση εμφάνισε το 59% των ασθενών της ομάδας ελέγχου.

Ως ανταπόκριση ορίστηκε η βελτίωση κατά τουλάχιστον 50% στη βαθμολογία της κλίμακας CAILS σε σχέση με την αρχική εκτίμηση. Πλήρης ανταπόκριση επετεύχθη στο 19% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με gel μεχλωραιθαμίνης, έναντι 15% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Μειώσεις στη μέση τιμή της βαθμολογίας CAILS παρατηρήθηκαν ήδη κατά τις τέσσερις εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης, ενώ περαιτέρω μειώσεις παρατηρήθηκαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Η πρώτη κυκλοφορία του προϊόντος δεν αναμένεται να λάβει χώρα πριν τον Ιανουάριο του 2018. ⊘

Αναστολείς SGLT-2: Μείωση θνησιμότητας και νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια ασθενών με διαβήτη ΙΙ

Δεδομένα ορόσημο σε πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής (Real World Evidence) από μία διεθνή μελέτη με περισσότερους από 300.000 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς του SGLT-2 μείωσε τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά 51% και τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 39%.

Ειδικότερα, η AstraZeneca ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της πρώτης, μεγάλης στο είδος της, μελέτης υπό πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής (RWE) η οποία αξιολόγησε τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με ΣΔΤ2 που λαμβάνουν θεραπεία με αντιδιαβητικά φάρμακα νεότερης κατηγορίας, τους αναστολείς του SGLT-2 (SGLT-2i). Η μελέτη CVD-REAL αξιολόγησε δεδομένα από περισσότερους από 300.000 ασθενείς σε έξι χώρες, το 87% των οποίων δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Τα δεδομένα έδειξαν ότι σε αυτόν τον ευρύ πληθυσμό ασθενών με ΣΔΤ2 η θεραπεία με αναστολείς του SGLT-2 - δαπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη - μείωσε το ποσοστό νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 39% και της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία κατά 51%, συγκριτικά με άλλα φάρμακα για τον ΣΔΤ2. Για το σύνθετο τελικό σημείο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, η μείωση ήταν 46%. ⊘

Tofacitinib citrate: Πρόσθετη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων ενέκρινε το tofacitinib citrate 5 mg, λαμβανόμενο από του στόματος δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) σε ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs).

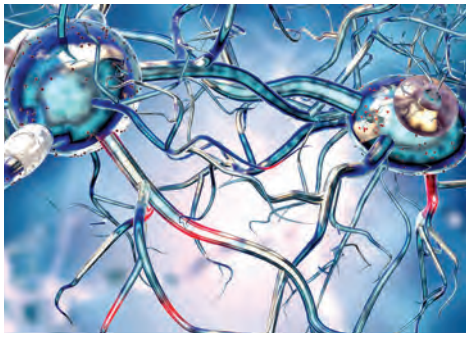
Το tofacitinib citrate της φαρμακευτικής εταιρείας Pfizer, ανήκει σε μια νέα κατηγορία αναστολέων των κινασών Janus (JAK) και μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX, ή σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με MTX δεν είναι κατάλληλη.

Η έγκριση βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν και περιελάμβαναν αποτελέσματα από το παγκόσμιο πρόγραμμα ανάπτυξης κλινικών μελετών φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ORAL και δεδομένα κλινικής πράξης. Τα αποτελέσματα αυτού του προγράμματος κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν σε πληθυσμό ασθενών με διάφορες μορφές PA κατέδειξαν το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του tofacitinib citrate με τη συγχορήγηση, ή μη, της μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής PA. Το πρόγραμμα ανάπτυξης του tofacitinib citrate περιλαμβάνει δεδομένα ασφαλείας πλέον των 8 ετών από τις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, που αντιπροσωπεύουν πάνω από 21.100 έτη έκθεσης ασθενών στο φάρμακο έως σήμερα. ⊘

Νέα ανάλυση για το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης

Η Novartis ανακοίνωσε τα αποτελέσματα μιας νέας υποανάλυσης από τη μελέτη PARADIGM-HF σε μια υποομάδα ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και διαβήτη. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η λήψη δισκίων συμπλόκου σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, όπως εκτιμήθηκε μέσω της εξέτασης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης εναλαπρίλη. Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης είναι επίσης γνωστή ως συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του διαβήτη.

Το σύμπλοκο μείωσε τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης έπειτα από ένα έτος θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια και αυτή η επίδραση διατηρήθηκε για το τριετές διάστημα της παρακολούθησης της μελέτης. Στην ανάλυση, η έναρξη της ινσουλίνης, ή από του στόματος χορηγούμενων παραγόντων για τον διαβήτη, μειώθηκε επίσης στην ομάδα του συμπλόκου σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Τα ευρήματα βασίζονται στα δεδομένα από την PARADIGM-HF, τη μεγαλύτερη κλινική δοκιμή που διεξήχθη ποτέ για την καρδιακή ανεπάρκεια, και παρουσιάστηκαν στην 66η Ετήσια Επιστημονική Σύνοδο του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας στην Ουάσινγκτον των ΗΠΑ, ενώ ταυτόχρονα δημοσιεύτηκαν στο επιστημονικό περιοδικό The Lancet Diabetes & Endocrinology. ⊘

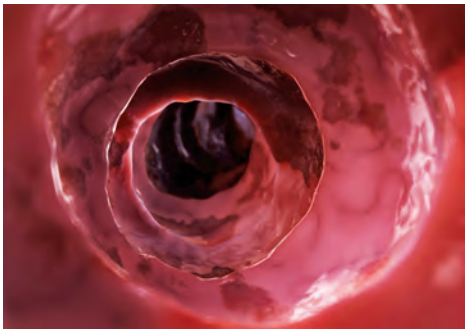


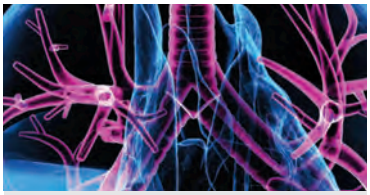
FDA: Έγκριση του ocrelizumab για συγκεκριμένες μορφές ΠΣ

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. ενέκρινε το μονοκλωνικό αντίσωμα ocrelizumab, που έλαβε ευρεία ένδειξη τόσο για τις υποτροπιάζουσες όσο και για την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης, οι οποίες αποτελούν την πλειοψηφία των περιστατικών της νόσου κατά τη διάγνωση. Μέχρι σήμερα, δεν είχε εγκριθεί στις ΗΠΑ κάποια θεραπεία για την πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ επίσης, παρά τις διαθέσιμες θεραπείες, υπάρχουν ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης, που συνεχίζουν να εμφανίζουν ενεργότητα της νόσου και εξέλιξη της αναπηρίας τους.
Το ocrelizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, που έχει σχεδιαστεί για να στοχεύει εκλεκτικά έναν συγκεκριμένο τύπο κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία ονομάζονται CD20-Β-λεμφοκύτταρα, που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην καταστροφή της μυελίνης και στην αξονική βλάβη. Βάσει των προκλινικών μελετών, το ocrelizumab δεσμεύεται στις CD20 επιφανειακές κυτταρικές πρωτεΐνες, που εκφράζονται σε ορισμένα Β-κύτταρα, αλλά όχι στα αρχέγονα κύτταρα ή τα πλασματοκύτταρα, και επομένως σημαντικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος μπορούν να διατηρηθούν. Το ocrelizumab θα χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε 6 μήνες και θα μπορεί να μεταβάλει την πορεία της νόσου. Η αίτηση της άδειας κυκλοφορίας του έχει επικυρωθεί επίσης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και βρίσκεται αυτή τη στιγμή υπό εξέταση ⊘

ΕΕ: Έγκριση της ουστεκινουμάμπης για ασθενείς με νόσο του Crohn

Η Janssen ανακοίνωσε ότι η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε τη χρήση της ουστεκινουμάμπης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης, ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε έναν ανταγωνιστή του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), ή παρουσιάζουν ιατρικές αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες. Η ουστεκινουμάμπη αποτελεί την πρώτη βιολογική θεραπεία για τη νόσο του Crohn που στοχεύει τις κυτοκίνες ιντερλευκίνη (IL)-12 και (IL)-23, οι οποίες είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη φλεγμονώδη και την ανοσολογική απόκριση.
Η έγκριση βασίζεται σε δεδομένα από τρεις καίριες μελέτες Φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν περίπου 1.400 ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn. Οι μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη επέφερε κλινική ανταπόκριση και διατήρησε την κλινική ύφεση σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn μετά από ένα έτος θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας έρχεται μετά από θετική γνωμοδότηση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Χρήση στον Άνθρωπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων που εκδόθηκε στις 15/9/2016. ⊘





Ταχεία Έγκριση της μπριγκατινίμπης από τον FDA

Η φαρμακευτική εταιρεία Takeda AE ανακοίνωσε ότι η μπριγκατινίμπη έλαβε έγκριση μέσω επιταχυμένων διαδικασιών από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με θετικό για κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK+), μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) οι οποίοι έχουν εκδηλώσει εξέλιξη υπό κριζοτινίμπη, ή εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτό το φάρμακο. Αυτή η ένδειξη αποδόθηκε με ταχεία έγκριση, με βάση το ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η συνέχιση της έγκρισης για αυτή την ένδειξη ενδέχεται να εξαρτηθεί από την επαλήθευση και περιγραφή του κλινικού οφέλους μέσω μιας επιβεβαιωτικής μελέτης. Η μπριγκατινίμπη, η οποία είχε προηγουμένως λάβει χαρακτηρισμό καινοτόμου θεραπείας από τον FDA (Breakthrough Designation), είναι θεραπεία που λαμβάνεται μία φορά καθημερινά από το στόμα, με ή χωρίς τροφή. Πρόκειται για ένα στοχευμένο αντικαρκινικό φάρμακο που ανακαλύφθηκε από την ARIAD Pharmaceuticals Inc., η οποία εξαγοράσθηκε από την Takeda τον Φεβρουάριο του 2017. ⊘

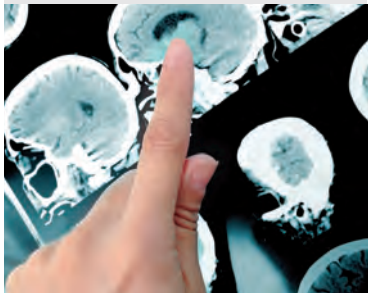
Pembrolizumab: Θετική γνωμοδότηση για τη θεραπεία ασθενών με Κλασικό Λέμφωμα Hodgkin

Η ανοσολογική anti-PD-1 θεραπεία της MSD έλαβε θετική γνωμοδότηση από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό στη θεραπεία ή υποτροπιάζων cHL, στους οποίους απέτυχε η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε συνδυασμό με μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη, ή που δεν επιδέχονται μεταμόσχευσης και η θεραπεία με μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη απέτυχε. Το επόμενο στάδιο πλέον είναι η εξέταση της εισήγησης από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την έγκριση των προαναφερόμενων ενδείξεων στην Ευρωπαϊκή Ένωση με την τελική απόφαση να αναμένεται το δεύτερο τρίμηνο του 2017.
Η θετική γνωμοδότηση βασίστηκε στα αποτελέσματα των μελετών KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013. Αυτές οι πολυκεντρικές, ανοιχτές μελέτες, αξιολόγησαν ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε συνδυασμό με μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη, ή που δεν επιδέχονται μεταμόσχευσης και η θεραπεία με μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη απέτυχε. Η συμμετοχή των ασθενών στις δύο μελέτες ήταν ανεξάρτητη από την έκφραση των όγκων τους αναφορικά με το βιοδείκτη PD-L1. Τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολόγησαν οι μελέτες ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και το ποσοστό πλήρους ύφεσης, ενώ δευτερευόντως αξιολογήθηκε η διάρκεια της ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και η συνολική επιβίωση. ⊘

Φινγκολιμόδη: Επιβεβαίωση οφέλους σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Δεδομένα από τη μελέτη Φάσης IV για την Πολλαπλή Σκλήρυνση και την κλινική έκβαση και τη μαγνητική τομογραφία στις ΗΠΑ (MS-MRIUS), με την οποία επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης υπό πραγματικές συνθήκες, υποστηρίζοντας προηγούμενα ευρήματα από δοκιμές Φάσης III, ανακοίνωσε η Novartis. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η φινγκολιμόδη είχε επίδραση σε τέσσερις κύριους παράγοντες μέτρησης της ενεργότητας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) - υποτροπές, βλάβες που εντοπίζονται μέσω μαγνητικής τομογραφίας, επιδείνωση της αναπηρίας και απώλειας εγκεφαλικού όγκου - σε άτομα με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS), για διάστημα έως και 16 μηνών.

Η μελέτη MS-MRIUS είναι μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες σε 590 ασθενείς με RRMS που λαμβάνουν θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 16 μηνών, 85,8% των ασθενών που λάμβαναν φινγκολιμόδη παρέμειναν στη θεραπεία. Από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια αξιολόγησης NEDA-3 ποσοστό 59,6% πέτυχαν κατάσταση NEDA-3. Από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια αξιολόγησης NEDA-4 περισσότεροι από το ένα τρίτο (37,5%) πέτυχαν κατάσταση NEDA-4. Η μελέτη κατέδειξε ότι μεταξύ των ασθενών NEDA-4, το 86,5% που λάμβανε φινγκολιμόδη δεν εμφάνισε υποτροπές, το 91,1% δεν παρουσίασε επιδείνωση της αναπηρίας και το 79,7% δεν είχε νέες ή διογκωμένες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον, ποσοστό 58,2% των ασθενών δεν είχαν σχετιζόμενη με την ΠΣ απώλεια εγκεφαλικού όγκου άνω του 0,4%. Η εν λόγω μέτρηση εντάσσεται σε γενικές γραμμές εντός των αναμενόμενων ορίων για τα άτομα χωρίς ΠΣ. ⊘



Εγκρίθηκε η ντραμπραφενίμπη στην Ευρώπη για προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε την ντραμπραφενίμπη σε συνδυασμό με την τραμετινίμπη για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο, ή μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), θετικό στην μετάλλαξη BRAF V600. Η έγκριση αυτή, στο σύνολο των 28 κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.), καθώς και στην Ισλανδία και τη Νορβηγία, σηματοδοτεί την πρώτη στοχευτική θεραπεία που εγκρίνεται για τον πληθυσμό ασθενών, οι οποίοι στο παρελθόν είχαν ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές. Εκτιμάται ότι, κάθε χρόνο παγκοσμίως μέχρι και 36.000 άνθρωποι, ή περίπου ποσοστό 1% - 3% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, διαγιγνώσκονται με ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600. Η έγκριση από την Ε.Ε. ακολουθεί μια θετική γνωμοδότηση που είχε δοθεί τον Φεβρουάριο από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία βασίστηκε στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα της ντραμπραφενίμπης σε συνδυασμό με την τραμετινίμπη σε πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη Φάσης II, με τρεις κοόρτεις, στην οποία εγγράφηκαν ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IV, θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E (36 ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία και 57 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία). ⊘

Εμπαγλιφλοζίνη: Διεύρυνση ένδειξης από EMA

Ο EMA ενέκρινε τη διεύρυνση της ένδειξης της εμπαγλιφλοζίνης προκείμενου να συμπεριλάβει τα αποτελέσματα της μείωσης του καρδιαγγειακού θανάτου από τη μελέτη EMPA-REGOUTCOME. Η εμπαγλιφλοζίνη, της εταιρείας Boehringer Ingelheim, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεπαρκή έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σε συνδυασμό με διατροφή και άσκηση.

Οι εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος περιλαμβάνουν τώρα δεδομένα σχετικά με τη μείωση του κινδύνου θανάτου καρδιαγγειακής (ΚΑ) αιτιολογίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΑ νόσο, επιπλέον των δεδομένων σχετικά με τη βελτίωση του ελέγχου του σακχάρου του αίματος. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι το μόνο από του στόματος χορηγούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο, μέχρι σήμερα, που έχει αποδείξει μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο σε κλινική μελέτη ΚΑ εκβάσεων.

Η νέα διευρυμένη ένδειξη περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG OUTCOME, που έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο ΚΑ θανάτου κατά 38%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ΣΔτ2 και επιβεβαιωμένη ΚΑ νόσο, προστιθέμενο στην καθιερωμένη αγωγή. Επίσης, φάνηκε ότι μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από ΚΑ αιτιολογία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 14% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, προστιθέμενο στην καθιερωμένη αγωγή σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2 και επιβεβαιωμένη ΚΑ νόσο. ⊘

Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ)

Η Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ) είναι μια πολυσυστηματική γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς καλοήθεις όγκους (όζους) κυρίως στον εγκέφαλο και στα περισσότερα όργανα του σώματος. Η οζώδης σκλήρυνση εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 στις 6000 γεννήσεις στο γενικό πληθυσμό.

Δημήτριος Ζαφειρίου
Καθηγητής Παιδιατρικής Νευρολογίας-Αναπτυξιολογίας, ΑΠΘ

Ευθυμία Βαργιάμη,
Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νευρολγίας, ΑΠΘ

Αν και πρόκειται για γενετική πάθηση (80% - 85% των περιπτώσεων εμφανίζουν τροποποιήσεις στα γονίδια TSC1 και TSC2), σε λιγότερο από τους μισούς ασθενείς η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Τα παθολογικά γονίδια TSC1 και TSC2 εντοπίζονται στα 9q34 και 16p13 χρωμοσώματα και ευθύνονται για την παραγωγή των πρωτεϊνών αμαρτίνης και τουμπερίνης αντίστοιχα, οι οποίες σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές που καταστέλλει τον παράγοντα mTOR (mammalian target of rapamycin). Ο mTOR είναι ο κύριος ελεγκτής της αύξησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η απορρύθμιση της έκφρασης του mTOR οδηγεί σε διαφορετική γονιδιακή έκφραση με αποτέλεσμα αλλαγές στη αύξηση και ανάπτυξη των κυττάρων, στον προσανατολισμό και στη μετανάστευση των νευρώνων, στον κυτταρικό μεταβολισμό και στην αγγειογένεση. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο TSC1 γονίδιο εμφανίζουν ηπιότερο φαινότυπο, ενώ η TSC2 μετάλλαξη σχετίζεται με πρωιμότερη έναρξη σπασμών, υψηλότερο ποσοστό νοητικής υστέρησης και σχηματισμό περισσότερων όζων.

Η νόσος προσβάλει πλήθος οργάνων, πέραν του δέρματος και του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα την καρδιά, τους νεφρούς, τα μάτια, τους πνεύμονες και τα οστά. Το φάσμα των εκδηλώσεων της νόσου περιλαμβάνει ασθενείς με βαρύτατη νοητική υστέρηση, αυτισμό και ανθεκτική επιληψία, έως άτομα με φυσιολογική νοημοσύνη.

Οι δερματικές εκδηλώσεις της οζώδους σκλήρυνσης είναι χαρακτηριστικές: άχρωες κηλίδες στο δέρμα, εξάνθημα στο πρόσωπο, ινώδεις πλάκες στο μέτωπο και μικρές περιονύχιες υπερπλασίες.

Τα καρδιακά ραβδομυώματα ενδέχεται να είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα της οζώδους σκλήρυνσης.

Η συνηθέστερη εκδήλωση από το ΚΝΣ είναι η επιληψία στο 90% των ασθενών. Σε πολλές περιπτώσεις οι κρίσεις πρωτοεμφανίζονται τους πρώτους μήνες της ζωής με τη μορφή των «βρεφικών σπασμών». Οι μισοί περίπου από τους πάσχοντες έχουν επί πλέον και νοητική καθυστέρηση, ενώ δεν είναι σπάνιες και οι διαταραχές συμπεριφοράς με τη μορφή του αυτισμού. Έχει βρεθεί ότι παιδιά που εμφανίζουν επίμονες επιληπτικές κρίσεις τους πρώτους μήνες της ζωής έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν νοητική υστέρηση, ενώ η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων από το ΚΝΣ εξαρτάται και από τη γενετική μετάλλαξη του φέρει ο ασθενής.

Επίσης, οι ασθενείς με ΟΣ εμφανίζουν υποεπενδυματικά οζίδια στην περιοχή του τρήματος του Monro, τα οποία συνήθως αναπτύσσονται αργά αλλά μπορεί να αποκλείσουν την παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον εγκέφαλο (υδροκέφαλος). Αυτοί οι όγκοι ονομάζονται υποεπενδυματικοί γιγαντοκυτταρικοί όγκοι, ή SEGAς. Εμφανίζονται στο 10%-15% των πασχόντων με ΟΣ, συνήθως στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η παρακώλυση στην παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης με σοβαρές κεφαλαλγίες, μυϊκή αδυναμία, έμετο κλπ.

Άλλες επιπλοκές από το ΚΝΣ είναι ο σχηματισμός φλοιϊκών όζων σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου, οι περικοιλιακές, ή μη, επασβεστώσεις και η δημιουργία ακτινωτών γραμμών μετανάστευσης στην λευκή ουσία του εγκεφάλου.

Οι εκδηλώσεις από τους νεφρούς είναι συχνές. Το συνηθέστερο πρόβλημα είναι τα αγγειομυολιπώματα, καλοήθεις όγκοι οι οποίοι στις περισσότερες φορές δεν δημιουργούν πρόβλημα.

> “Καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ριζική θεραπεία της νόσου, είναι πολύ σημαντική η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της. Η αντιμετώπιση των παιδιατρικών ασθενών επιτελείται από ομάδα ειδικών, λόγω της πολυσυστηματικότητας των κλινικών εκδηλώσεων ενώ ανάλογης ομάδας ειδικών χρήζουν και οι ενήλικες ασθενείς, με οργανωμένο πλάνο μετάβασης από τις παιδιατρικές υποειδικότητες στις αντίστοιχες των ενηλίκων”

Σε ορισμένες περιπτώσεις γυναίκες ασθενείς με ΟΣ παρουσιάζουν συμπτώματα μιας νόσου των πνευμόνων που ονομάζεται λεμφαγγειομυομάτωση (ή LAM) με την εκδήλωση διάχυτων κυστικών βλαβών στους πνεύμονες. Από την προσβολή των άλλων συστημάτων είναι δυνατόν να παρατηρηθούν πολλαπλά, τυχαίως κατανεμημένα εντυπώματα αδαμαντίνης και ινώματα ούλων, αμαρτωματώδεις πολύποδες ορθού, κύστεις στα οστά, αμαρτώματα και αχρωμία αμφιβληστροειδούς.

Πολλοί πάσχοντες με ΟΣ αναπτύσσονται φυσιολογικά, αλλά ορισμένα παιδιά αρχίζουν να εμφανίζουν ψυχοκινητική παλινδρόμηση όταν αρχίζουν οι επιληπτικές κρίσεις τους.

Η κλινική υποψία της οζώδους σκλήρυνσης θα πρέπει να τίθεται σε κάθε περίπτωση ασθενούς με επιληψία και/ή αυτιστικές διαταραχές, αλλά και σε κάθε περίπτωση ασυμπτωματικού ατόμου με παραπάνω από 6 άχρωες κηλίδες συγκεκριμένου μεγέθους. Με τις σύγχρονες μεθόδους απεικόνισης υπάρχει η δυνατότητα λεπτομερούς καθορισμού των εκδηλώσεων της νόσου στον εγκέφαλο. Απαραίτητος θεωρείται, τα τελευταία χρόνια, και ο γενετικός έλεγχος της νόσου για τον προσδιορισμό τόσο της έκτασης αλλά και της πρόγνωσης αυτής.

Ριζική θεραπεία για τη νόσο δεν υφίσταται, και ως εκ τούτου η αντιμετώπιση είναι κατά το πλείστον συμπτωματική. Για την αντιμετώπιση των καρδιακών ραβδομυωμάτων, σποραδικά, είναι απαραίτητη η ιατρική παρέμβαση με φαρμακευτικά σκευάσματα ώστε να ρυθμιστεί μια διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, αν υπάρχει. Πολύ χρήσιμη στην αντιμετώπιση νεφρικών επιπλοκών είναι η συνεργασία ειδικών ιατρών (νεφρολόγος, ουρολόγος, ακτινολόγος) για τον εμβολισμό αγγειομυολιπωμάτων που προκαλούν συμπτωματολογία με μεθόδους επεμβατικής ακτινολογίας, καθώς η νεφρεκτομή πρέπει να αποφεύγεται σε τέτοιες περιπτώσεις με κάθε τρόπο.

Για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες δεν είναι πάντα δυνατό να ελεγχθούν, υπάρχουν πολλά διαθέσιμα αντιεπιληπτικά σκευάσματα και μερικές φορές πρέπει να δοκιμαστούν διαφορετικά σκευάσματα, ακόμη και συνδυασμοί αυτών και διαφορετικές δόσεις, ώστε να βρεθούν εκείνα με το καλύτερο αποτέλεσμα.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η έγκαιρη αντιμετώπιση κάποιων χαρακτηριστικών για τη νόσο όγκων εγκεφάλου, των γιγαντοκυτταρικών υποπενδυματικών αστροκυττωμάτων (SEGAs), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη στην κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, η μόνη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με αναπτυσσόμενους SEGAς ήταν η χειρουργική εξαίρεση αυτών. Τα τελευταία χρόνια έχει δοκιμαστεί και τεκμηριωθεί η χορήγηση ενός φαρμάκου (everolimus - αναστολέα του mTOR) με στοχευμένη δράση στο παθοφυσιολογικό μονοπάτι της νόσου. Το everolimus έχει εγκριθεί για χορήγηση σε ασθενείς με ΟΣ και SEGAς, αγγειομυολιπώματα νεφρών από 4ετίας, ενώ πρόσφατα έχει εγκριθεί και η χορήγηση του σε ασθενείς με ΟΣ και ανθεκτική επιληψία. Φαίνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες ότι η χορήγηση everolimus σε ασθενείς με ΟΣ βελτιώνει γενικά τη συμπτωματολογία της νόσου επειδή ακριβώς παρεμβαίνει στο παθοφυσιολογικό της μονοπάτι.

Καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ριζική θεραπεία της νόσου, είναι πολύ σημαντική η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της. Η αντιμετώπιση των παιδιατρικών ασθενών επιτελείται από ομάδα ειδικών, λόγω της πολυσυστηματικότητας των κλινικών εκδηλώσεων (παιδονευρολόγος, παιδονεφρολόγος, παιδοοφθαλμίατρος, παιδοκαρδιολόγος κλπ.), ενώ ανάλογης ομάδας ειδικών χρήζουν και οι ενήλικες ασθενείς, με οργανωμένο πλάνο μετάβασης από τις παιδιατρικές υποειδικότητες στις αντίστοιχες των ενηλίκων.

Το μέλλον είναι αισιόδοξο, καθώς η εξέλιξη της Γενετικής επιστήμης θα βοηθήσει ιδιαίτερα στην έρευνα για νέα φάρμακα (μερικά ήδη έχουν βρεθεί) για την οριστική αντιμετώπιση της πολυσυστηματικής αυτής νόσου. ×

Μπαίνοντας στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής με TSC*:

Παρακολούθηση των εκδηλώσεων στην πάροδο του χρόνου

*Tuberous Sclerosis Complex (Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης)

- Τα συμπτώματα και οι εκδηλώσεις του TSC ποικίλουν από άτομο σε άτομο και μπορεί να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τακτική παρακολούθηση των τρεχουσών εκδηλώσεων και έλεγχο για τυχόν νέες

ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ: Έλεγχος για τη νόσο των πνευμόνων λεμφαγγειολειομυομάτωση (LAM), η οποία προσβάλλει κυρίως γυναίκες άνω των 18 ετών

ΚΑΘΕ 3-6 ΜΗΝΕΣ

ΔΟΝΤΙΑ: Οδοντική εξέταση για τον εντοπισμό οδοντικών βοθρίων και όγκων των ούλων

ΚΑΘΕ 2-3 ΕΤΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ: Σπινθηρογράφημα πνεύμονα ή HRCT, εάν είχαν εντοπιστεί παλαιότερα κύστεις στους πνεύμονες

ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ: Γενική εξέταση, εάν δεν είχε γίνει προηγουμένως, για επιβεβαίωση της διάγνωσης

ΜΑΤΙΑ: Εξετάστε εάν υπάρχουν συμπτώματα ή αλλοιώσεις κατά την αρχική αξιολόγηση

ΝΕΦΡΟΙ: Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης

ΕΤΗΣΙΩΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ: Εξέταση της λειτουργίας των πνευμόνων, εάν είχαν προηγουμένως εντοπιστεί κύστεις στους πνεύμονες, με υψηλής ευκρίνειας υπολογιστική τομογραφία (HRCT)

ΔΕΡΜΑ: Δερματολογική εξέταση για την αναζήτηση μεταβολών στο δέρμα

ΚΑΘΕ 3-5 ΕΤΗ

ΚΑΡΔΙΑ: Εξέταση καρδιάς ή ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), για την παρακολούθηση τυχόν διαταραχών του καρδιακού ρυθμού

ΚΑΘΕ 1-3 ΕΤΗ

ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ: Αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για την αναζήτηση εγκεφαλικών όγκων που ονομάζονται υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα (SEGA). Εάν εντοπιστούν SEGA πριν τα 25, ίσως να απαιτείται περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής (εάν όχι, δεν απαιτείται συνεχής απεικόνιση)

ΚΑΡΔΙΑ: Ηχοκαρδιογράφημα για την παρακολούθηση τυχόν όγκων. Εάν υπάρχουν συμπτώματα, ίσως να απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση

ONCO_ADV_003_MAR_2017/GR1703599611

Krueger DA, Northrup H; on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-265

Επιμέλεια κειμένου: κος Δημήτριος Κρικέλης, Ιατρός Παθολόγος Ογκολόγος, Επικεφαλής Ιατρικού Τμήματος Ογκολογίας, Novartis Oncology.

Αυτές οι πληροφορίες προορίζονται για γενική πληροφόρηση και ενημέρωση του κοινού και σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να υποκαταστήσουν τη συμβουλή ιατρού ή άλλου αρμοδίου επαγγελματία υγείας.

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

NOVARTIS

Νεότερες θεραπείες που προσφέρουν καθαρό δέρμα στους ασθενείς με ψωρίαση

Ελισάβετ Λαζαρίδου,
Αναπληρώτρια. Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Α' Δερματολογική Κλινική, Α.Π.Θ.

Η ψωρίαση είναι μια κοινή, μη μεταδοτική, αυτοάνοση νόσος που αφορά μέχρι και το 3% του παγκόσμιου πληθυσμού και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη ζωή των ασθενών σε καθημερινή βάση. Η συχνότερη κλινική μορφή της (η οποία αντιστοιχεί στο 80% περίπου των περιστατικών), είναι η ψωρίαση κατά πλάκας, που χαρακτηρίζεται από ροδόχροες πλάκες, καλυπτόμενες από αργυρόχροα λέπια.

Οι περιοχές του σώματος που επηρεάζονται συχνότερα είναι το τριχωτό της κεφαλής, οι αγκώνες, τα γόνατα και ο κορμός. Οι βλάβες της ψωρίασης χαρακτηρίζονται από απολέπιση και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η νόσος εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 40, τις περισσότερες φορές σε ηλικία 20 έως 30 ετών, ενώ παρατηρείται μία ακόμα κορύφωση γύρω από την ηλικία των 50 - 60 ετών.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα των ασθενών με ψωρίαση είναι ότι η νόσος τους επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα, τόσο της δικής τους ζωής, όσο και των συγγενών τους. Πολλοί από αυτούς πάσχουν από κατάθλιψη, αγχώδη συνδρομή και αυτοκτονικό ιδεασμό. Η ποιότητα ζωής τους επηρεάζεται αρνητικά πολύ περισσότερο από αυτήν των ασθενών που πάσχουν από καρδιοπάθειες, βρογχικό άσθμα, ή σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό προκαλεί πραγματικό ή φαντασιακό κοινωνικό αποκλεισμό και στιγματισμό με αποτέλεσμα να δυσκολεύονται στις κοινωνικές, προσωπικές, εργασιακές και σεξουαλικές τους σχέσεις.
Ο ρόλος του δερματολόγου είναι κομβικός για την έγκαιρη και σωστή διάγνωση της ψωρίασης, ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία μέσα από τη θεραπευτική συμμαχία και συνεργασία γιατρού - ασθενούς. Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία που θα του προτείνει ο γιατρός, καθώς σε περίπτωση διακοπής της τα συμπτώματα θα επανέλθουν μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε πολλούς ασθενείς με μικρή έκταση της νόσου επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής, ιδίως όταν οι βλάβες εντοπίζονται στο πρόσωπο, στο τριχωτό της κεφαλής και στα νύχια. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής χρήζει συστηματικής αγωγής, καθώς η σοβαρότητα της νόσου χαρακτηρίζεται ως μέτρια προς σοβαρή.

Η ψωρίαση θεωρείται σήμερα μία συστηματική φλεγμονώδης νόσος σχετιζόμενη με αρκετές συννοσηρότητες. Σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο, την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, και τον σακχαρώδη διαβήτη (μεταβολικό σύνδρομο), και οι ψωριασικοί ασθενείς είναι συχνά παχύσαρκοι, καπνιστές και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως στεφανιαία νόσο ή και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έχει παρατηρηθεί ότι, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, εμφανίζουν πολύ νωρίτερα τις παραπάνω συννοσηρότητες, λόγω της φλεγμονής που υπάρχει στον οργανισμό.
Η νόσος αποτελεί χρόνια πάθηση που απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η θεραπεία εξατομικεύεται για κάθε ασθενή συνυπολογίζοντας τη βαρύτητα, την έκταση, τη μορφή της νόσου, την ηλικία και την επίδραση στην ποιότητα ζωής.

ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΗΡΘΕ! στη ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

44% των ασθενών είναι ελεύθεροι πομφών και κνησμού με Xolair® 300 mg στις 12 εβδομάδες[1]

Δοσολογία:
300 mg με υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες[2]

XOL_CSU_ADV_023_Mar_2017 GR/703604193

1. Maurer M, *et al.* N Engl J Med 2013;368:924-35
2. Περίληψη των Χαρακτηριστικών Προϊόντος Xolair 2016

Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

NOVARTIS

Xolair® omalizumab

Αλλάζει τα δεδομένα στη ΧΑΚ

Οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις ταξινομούνται σε τρεις βασικές κατηγορίες:

- Εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα (τοπική θεραπεία),
- Χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (φωτοθεραπεία), και
- Χορήγηση φαρμάκων, είτε από το στόμα είτε σε ενέσιμη μορφή, τα οποία στοχεύουν σε ευρύτερες ή στοχευμένες φλεγμονώδεις λειτουργίες.

Οι τοπικές θεραπείες χρησιμοποιούνται συνήθως στην ήπια ψωρίαση, ενώ οι συστηματικές (κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, βιολογικές θεραπείες) σε μέτρια και σοβαρή νόσο. Ο συνδυασμός των ανωτέρω θεραπειών αποτελεί συνήθη τακτική.

Υπάρχει πια ουσιαστική ανάγκη για νέες θεραπευτικές προτάσεις στη μέτρια - σοβαρή ψωρίαση, καθώς περίπου το 50% των ασθενών δεν είναι ικανοποιημένοι με τις υπάρχουσες θεραπείες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι προσδοκίες τους έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, καθώς το «καθαρό δέρμα» αποτελεί πλέον τον νέο θεραπευτικό στόχο. Επιπλέον, λόγω των συννοσηροτήτων και της συστηματικής φλεγμονής, υπάρχει ανάγκη για πρώιμη έναρξη νέων θεραπειών που επιτυγχάνουν και διατηρούν μακροπρόθεσμα «καθαρό δέρμα» σε περισσότερους ασθενείς και παράλληλα αναστέλλουν την εξέλιξη των συνοδών νοσημάτων, όπως η ψωριασική αρθρίτιδα.

Πλέον, έχουμε στη διάθεσή μας νεότερες στοχευμένες θεραπείες που προσφέρουν ελπίδα και αισιοδοξία στους ασθενείς με ψωρίαση. Μια από αυτές, η σεκουκινουμάμπη, βάσει της ένδειξης που πήρε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, μας δίνει τη δυνατότητα να ξεκινήσουμε από νωρίς τη νέα αυτή συστηματική θεραπεία, δηλαδή πριν από τη χρήση των «κλασικών» συστηματικών θεραπειών (κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και ρετινοειδή), όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Σήμερα, οι ασθενείς στην Ελλάδα που ζουν με χρόνια νοσήματα, όπως η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, έχουν πρόσβαση σε καινοτόμες και ιδιαίτερα αποτελεσματικές θεραπείες. Η εμπειρία μας, η οποία διαρκώς αυξάνεται, μας επιτρέπει να είμαστε ιδιαίτερα αισιόδοξοι για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των νόσων αυτών. ×

“Σήμερα, οι ασθενείς στην Ελλάδα που ζουν με χρόνια νοσήματα, όπως η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, έχουν πρόσβαση σε καινοτόμες και ιδιαίτερα αποτελεσματικές θεραπείες. Η εμπειρία μας, η οποία διαρκώς αυξάνεται, μας επιτρέπει να είμαστε ιδιαίτερα αισιόδοξοι για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των νόσων αυτών”

Οι θεραπευτικές εξελίξεις στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην έρευνα για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Γνωρίζουμε όλο και περισσότερα για την παθογένεση της νόσου, και ως εκ τούτου και για τον τρόπο που μπορούμε να την αντιμετωπίσουμε.

Ευάγγελος Κουρεμένος
Αναπληρωτής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, 251 ΓΝΑ

Η πολλαπλή σκλήρυνση πλήττει περίπου 14.000 Έλληνες και, παρότι υπάρχουν πολλές διαθέσιμες θεραπείες, παραμένουν ακόμα σημαντικές ακάλυπτες ανάγκες, τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τους θεράποντες ιατρούς. Αφενός καμία θεραπεία δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς και αφετέρου ποικίλες παράμετροι παίζουν ρόλο στην επιλογή της σωστής θεραπείας, η οποία θα προσφέρει την αποτελεσματικότητα που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, χωρίς συμβιβασμούς στην ασφάλεια. Η επιλογή της θεραπείας απαιτεί συνεργασία ιατρού και ασθενούς, ώστε να επιτευχθεί όσον το δυνατό καλύτερη συμμόρφωση.

Η διαδικασία αυτή ενδέχεται να επαναληφθεί περισσότερες από μία φορές κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, καθώς, συχνά, θέματα ελλιπούς αποτελεσματικότητας, ασφάλειας, ανοχής ή και συμμόρφωσης οδηγούν στην αλλαγή της θεραπείας, η οποία οφείλει να γίνει έγκαιρα και να καλύπτει τα κενά της προηγούμενης θεραπείας.

Την ανάγκη για μια αποτελεσματική αγωγή που δεν επιβαρύνει τον ασθενή με πολλαπλές χορηγήσεις και συνεχείς εξετάσεις παρακολούθησης, ενώ ταυτόχρονα έχει ένα καλό προφίλ ασφαλείας, καλείται να καλύψει μια νέα θεραπεία που αναμένεται να εγκριθεί το επόμενο διάστημα στην Ευρώπη.

Η κλαδριβίνη είναι μια από του στόματος θεραπεία, που θεωρείται ότι στοχεύει επιλεκτικά στην προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση στην πολλαπλή σκλήρυνση, και ενδεχομένως να μπορεί να καλύψει μια ιατρική ανάγκη στους ασθενείς με υψηλή ενεργότητα της νόσου, που διατρέχουν δηλαδή υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας, ή εμφανίζουν συχνές ή βαρειές υποτροπές.

Η χορήγηση της κλαδριβίνης είναι βραχεία, οι ασθενείς λαμβάνουν από το στόμα δισκία σε δοσολογία ανάλογα με το βάρος τους, σε διάστημα 2 εβδομάδων κάθε χρόνο, για 2 χρόνια. Εξασφαλίζεται έτσι η καλή συμμόρφωση τους και δεν επιβαρύνονται με συχνή χορήγηση.

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για την κλαδριβίνη περιλαμβάνει μελέτες οι οποίες είχαν ως σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα, πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS), και με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο (CIS).

Η μελέτη CLARITY, μια διετής, φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της κλαδριβίνης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με RRMS. Κατά το τέλος της μελέτης η μείωση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 58%, ενώ στην υποομάδα ασθενών με υψηλή ενεργότητα της νόσου ήταν 67%. Η καθυστέρηση της εξέλιξης της αναπηρίας ήταν 47% (80% σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα), ενώ η μείωση των νέων ενεργών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία ήταν 85,7%. Όλα αυτά μεταφράζονται στο πολύ υψηλό ποστοστό των ασθενών που στο τέλος της μελέτης δεν εμφάνισαν κανένα στοιχεία ενεργότητας της νόσου (No Evidence of Disease Activity – NEDA 47%).

Η διετής επέκταση της μελέτη CLARITY έδωσε δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της κλαδριβίνης σε διάρκεια τετραετίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, η αρχική θεραπεία των δύο ετών επιτρέπει τον έλεγχο της πολλαπλής σκλήρυνσης για τέσσερα έτη – ήτοι ο ασθενής δε είναι απαραίτητο να λάβει καμμία θεραπεία για τα επόμενα δύο έτη. Τέλος, η μελέτη ORACLE-MS, μια διετής, φάσης III μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της κλαδριβίνης χρησιμοποιούμενης ως μονοθεραπείας σε ασθενείς με CIS. Η κλαδριβίνη μείωσε την πιθανότητα μετάβασης των ασθενών σε βεβαία σκλήρυνση κατά 67% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στα δύο έτη.

Ήδη, μέσα από το εκτεταμένο κλινικό πρόγραμμα η έκθεση στην κλαδριβίνη αγγίζει τα 10,000 έτη ασθενών, με έναν σημαντικό αριθμό ασθενών να παρακολουθούνται ως και 8 έτη. ×

Θεραπείες πρώτης γραμμής στη Διαλείπουσα ΣΚΠ

Φουμαρικός διμεθυλεστέρας: Μηχανισμός δράσης-δεδομένα ασφάλειας

Μαρία - Ελευθερία Ευαγγελοπούλου
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας αποτελεί μια φλεγμονώδη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Προσβάλει συνήθως νέα άτομα, μέσου όρου ηλικίας 30 ετών, και συχνότερα τις γυναίκες με αναλογία 2:1. Τυπικά, οι απομυελινωτικές βλάβες εντοπίζονται στη λευκή ουσία του ΚΝΣ και οφείλονται σε βλάβη της μυελίνης. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν παράλληλη προσβολή και της φαιάς ουσίας, ακόμα και στα αρχικά στάδια.

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΣΚΠ. Αυτοαντιδρώντα Τ-λεμφοκύτταρα, CD4 Τ-βοηθητικά (Th1–T helper), διαφοροποιούνται μέσω IL-12 σε Th-1 λεμφοκύτταρα και παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IFNγ, TNF-α). Εν συνεχεία, τα ενεργοποιημένα προφλεγμονώδη αυτοαντιδρώντα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, προσδένονται στο ενδοθήλιο, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, στρέφονται έναντι της μυελίνης και ενεργοποιούν τα κυτταροτοξικά CD8 Τ-λεμφοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Στο ποσοστό 85%, οι ασθενείς με απομυελινωτική νόσο έχουν διαλείπουσα μορφή και παρουσιάζουν υποτροπές της νόσου με πλήρη κλινική αποκατάσταση. Αντίθετα, 10% - 15% των ασθενών με ΣΚΠ, μεγαλύτερου μέσου όρου ηλικίας, παρουσιάζουν πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ με προοδευτική εγκατάσταση νευρολογικών συμπτωμάτων και επιδείνωση κλινικής εικόνας.

Η ταξινόμηση των διαφορετικών κλινικών μορφών της νόσου είναι σημαντική, καθώς διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στην πρόγνωση, όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αναλυτικότερα, τόσο τα 1ης γραμμής (ιντερφερόνες, οξική γλατιραμέρη, τεριφλουνομίδη, φουμαρικός διμεθυλεστέρας), όσο και τα 2ης γραμμής νοσοτροποποιητικά φάρμακα (ναταλιζουμάμπη, φινγκολιμόδη, αλεμτουζουμάμπη) ενδείκνυνται για την διαλείπουσα μορφή της νόσου, όπου διατηρείται η φλεγμονή. Αντίθετα, στην προϊούσα μορφή, στην οποία κυριαρχεί η αξονική βλάβη και η νευροεκφύλιση, οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές δεν είναι ικανοποιητικές.

Τα τελευταία χρόνια, με την είσοδο νέων θεραπειών, έχουν αυξηθεί οι θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ και αποτελεί πρόκληση η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Στις καθιερωμένες ενέσιμες θεραπείες πρώτης γραμμής συμπεριλαμβάνονται οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη, και προτείνεται πως μειώνουν κατά ένα τρίτο την συχνότητα των υποτροπών. Οι νοσοτροποιητικές θεραπείες πρώτης γραμμής τροποποιούν την ανοσιακή απάντηση, καθώς μετατρέπουν την προφλεγμονώδη Th1 σε αντιφλεμονώδη Th2 ανοσιακή απάντηση, μειώνοντας τη φλεγμονή, με απώτερο στόχο τη προστασία της μυελίνης και την αποφυγή της επακόλουθης αξονικής βλάβης.

Στις νεότερες per os αγωγές πρώτης γραμμής συμπεριλαμβάνονται η τεριφλουνομίδη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας. Η τεριφλουνομίδη χορηγείται ως 14 mg 1 φορά ημερησίως και αναστέλλει την σύνθεση της πυριμιδίνης κατά τον πολλαπλασιασμό των Τ και Β λεμφοκυττάρων.

Ο Φουμαρικός Διμεθυλεστέρας (DMF) απο-

τελεί άλλη μία νέα αγωγή για τους ενήλικες ασθενείς με διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), χορηγούμενη ως 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Παρότι ο μηχανισμός δράσης του DMF δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, προτείνεται πως έχει πολλαπλές βιολογικές δράσεις. Πειραματικές μελέτες δείχνουν πως ο DMF, και ο ενεργός μεταβολίτης αυτού monomethyl fumarate (MMF), έχουν τροποποιητική δράση στους ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ παράλληλα δρουν και νευροπροστατευτικά, μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες στα νευρικά κύτταρα. Αναλυτικότερα, δεδομένα από πειραματικά μοντέλα επισημαίνουν πως ο DMF τροποποιεί την προφλεγμονώδη TH1 ανοσιακή απάντηση στην αντιφλεγμονώδη TH2 με την σύγχρονη παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, τόσο στα λεμφοκύτταρα, όσο και στα δενδριτικά κύτταρα.

Ως προς την νευροπροστατευτική του δράση προτείνεται πώς ο μεταβολίτης του MMF διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρα προστατευτικά στα νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιώντας το αντιοξειδωτικό μονοπάτι του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) με την σύγχρονη επαγωγή αντιοξειδωτικών γονιδίων hemoxygenase-1 (HO1), nicotinamide, adenine dinucleotide phosphate (NADPH),όλα μεταβολικά μονοπάτια με σημαντικό ρόλο στην κυτταρική άμυνα έναντι του οξειδωτικού stress.

Εκτός από την δράση του στο Nrf2-μεταβολικό μονοπάτι, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα δείχνουν πως ο μεταβολίτης του DMF, MMF επιδρά στα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο, μέσω παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών, στη φλεγμονώδη διεργασία της νόσου και στην επακόλουθη νευροεκφύλιση. Ο μεταβολίτης MMF τροποποιεί τη δράση της G-διαμεμβρανικής πρωτεΐνης hydroxycarboxylic acid receptor 2 (HCAR2) μειώνοντας κατά αυτόν το τρόπο τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα να αναστέλλει την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων απόπτωσης, όπως ο NF-κB, και να επάγει την έκφραση νευροπροστατευτικών δεικτών στο ΚΝΣ.

Σύμφωνα με τα κλινικά δεδομένα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας φαίνεται να ελέγχει τη δραστηριότητα και την εξέλιξη της νόσου με σημαντική μείωση των υποτροπών κατά 50% και την ενεργότητα στην μαγνητική τομογραφία, ενώ παράλληλα φαίνεται να καθυστερεί σημαντικά και την εξέλιξη της αναπηρίας.

Επιπρόσθετα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας είναι καλά ανεκτή per os αγωγή, με συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες την ερυθρίαση και τις γαστρεντερικές διαταραχές. Η λήψη του φαρμάκου με γεύματα πλούσια σε λιπαρά συμβάλλει σημαντικά στη μείωση των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών. Λεμφοπενία μπορεί να παρουσιαστεί κατά την αγωγή, ενώ ο μηχανισμός που ο DMF μειώνει τα λεμφοκύτταρα δεν έχει διευκρινιστεί. Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν ότι ο DMF μειώνει τα CD4 και CD8 Τ-λεμφοκύτταρα, καθώς και τα Β-κύτταρα μνήμης. Παρότι οι ασθενείς υπό DMF δεν εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα σε λοιμώξεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως τα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα ελέγχουν την ανοσιακή απάντηση στους ιούς και συμβάλλουν στην ανοσοεπαγρύπνιση εντός του κεντρικού νευρικού.

Στις κλινικές μελέτες, σοβαρού βαθμού παρατεταμένη λεμφοπενία (Λεμφοκύτταρα<500/μl για >6 μήνες) αναφέρεται σε συχνότητα 2%. Ιστορικό λεμφοπενίας προ αγωγής, ηλικία >55 έτη και μεγάλη διάρκεια νόσου φαίνεται να αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες. Καθώς η παρατεταμένη λεμφοπενία έχει δυνητικά συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης PML (5 περιπτώσεις) κρίνεται αναγκαία η παρακολούθηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων ανά 3-μηνο, ιδίως το 1ο έτος της αγωγής.

Το γεγονός ότι υπάρχουν δεδομένα παρακολούθησης των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες που φτάνουν έως και τα 7 έτη, καθώς επίσης και ότι περίπου 245.000 ασθενείς είναι υπό αγωγή παγκοσμίως, δίνει μια σημαντική δυνατότητα αξιολόγησης της αγωγής. Συμπερασματικά, ο DMF αποτελεί μία νέα, αποτελεσματική, καλώς ανεκτή, από του στόματος χορηγούμενη, αγωγή πρώτης γραμμής για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΣΚΠ με περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στα πλαίσια της παρακολούθησης των ασθενών, επιβάλλεται σχολαστική παρακολούθηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. ✕

Βιβλιογραφία

1. Compston A, Confavreux C, Lasmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J et al. eds. McAlpine's multiple sclerosis, fifth edition. Churchill Livingstone, 2005.
2. Miller DH, Leary S. Primary progressive multiple sclerosis. Lancet Neurology 2007,6: 903-12
3. Iwanowski P, Losy J. Immunological differences between classical phenothypes of multiple sclerosis. Journal of Neurological Sciences 2015, 349, 10-14
4. Linker R and Haghikia A. Ther Adv Chronic Dis 2016, Vol. 7(4) 198-207
5. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy Linker R, Gold. R. Brain 2011,134 (3): 678-692. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway
6. Killestein J, Rudick R, Polman C. Oral treatment for multiple sclerosis. Lancet Neurol 2011; 10: 1026–34
7. Parodi B, Rossi S, Morando S, Cordano C, Bragoni A et al. Acta Neuropathol. 2015; 130(2): 279–295. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS
8. Bomprezzi, R. Ther. Adv. Neurol.Dis. 2015 8, 20–30. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview.
9. Longbrake E. Cantoni C, Chahin S et al. Multiple Sclerosis Journal 2017. Dimethyl fumarate induces changes in B- and T-lymphocyte function independent of the effects on absolute lymphocyte count
10. Longbrake E, Ramsbottom MJ, Cantoni C et al. Mult Scler 2016; 22: 1061–1070. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients.

Νεότερα επιστημονικά δεδομένα στη θεραπεία της Πνευμονικής Υπέρτασης

Η πνευμονική υπέρταση είναι μία παθοφυσιολογική διαταραχή που μπορεί να εμπλέκει πολλές κλινικές καταστάσεις και να εμφανίζεται ως επιπλοκή πολλών καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παθήσεων. Ορίζεται ως μια αύξηση στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (›25 mmHg σε ηρεμία), όπως αυτή μετράται με το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.[1]

Παναγιώτης Καρυοφύλλης
MD, PhD, Επεμβατικός Καρδιολόγος,
Επιστημονικός Συνεργάτης Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

Η κλινική ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης έχει ως σκοπό να κατηγοριοποιήσει πολλαπλές κλινικές καταστάσεις σε πέντε ομάδες, σύμφωνα με την παρόμοια κλινική εκδήλωση, παθολογικά ευρήματα και μηχανισμούς, αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά, αλλά και θεραπευτική στρατηγική. Στην ομάδα 1, ή αλλιώς στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), οι παθολογικές αλλαγές επηρεάζουν κυρίως τις άπω πνευμονικές αρτηρίες (< 500 μm), χαρακτηρίζεται από την παρουσία προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης, δηλαδή πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCW) ≤ 15 mmHg και αυξημένων πνευμονικών αντιστάσεων > 3 Wood units, επί της απουσίας όμως άλλων αιτιών προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης, όπως παθήσεων του αναπνευστικού, ή θρομβοεμβολικής νόσου, ή άλλων σπάνιων παθήσεων. Πρόκειται για μια σπάνια πάθηση με επίπτωση που εκτιμάται περί τα 15 - 60 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού, και εμφανίζεται σαν μία εξαιρετικά σοβαρή και απειλητική για τη ζωή πάθηση, που είναι δύσκολο να αναγνωριστεί σε αρχικά στάδια λόγω των μη ειδικών πρώιμων συμπτωμάτων. Καθώς αυτή η κατηγορία πνευμονικής υπέρτασης έχει τεράστιο θεραπευτικό ενδιαφέρον και έχει αποτελέσει σημαντικό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια με σημαντική πρόοδο τόσο στην αντιμετώπισή της όσο και στα αποτελέσματα της θεραπείας, ό,τι αναφερθεί στη συνέχεια θα αφορά σε αυτήν την κατηγορία πνευμονικής υπέρτασης.

Οι θεραπείες για τους ασθενείς με ΠΑΥ έχουν αναπτυχθεί προοδευτικά την τελευταία δεκαετία, με αύξηση της πολυπλοκότητάς τους, αλλά και απόδειξης της αποτελεσματικότητάς τους. Οι θεραπείες αυτές καθυστερούν το χρόνο για την κλινική επιδείνωση, και πολλά δεδομένα συμφωνούν πως η έγκαιρη θεραπεία βελτιώνει τη μακροχρόνια έκβαση, παρόλο που η ασθένεια θεωρείται ανίατη μέχρι σήμερα.[3,4] Η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών δε θα πρέπει να θεωρείται ως μια απλή συνταγογράφηση φαρμάκων, αλλά να χαρακτηρίζεται από μία σύμπλοκη στρατηγική που να περιλαμβάνει την αρχική εκτίμηση της σοβαρότητας και την επακόλουθη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική θα μπορούσε να χωριστεί σε 3 κύρια βήματα:

1 Η αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει γενικά μέτρα (φυσική δραστηριότητα, εγκυμοσύνη, ψυχολογική υποστήριξη, εμβολιασμοί, ταξίδια, κλπ), υποστηρικτική θεραπεία (χορήγηση οξυγόνου, διουρητικά, διγοξίνη, αντιπηκτικά), παραπομπή στα ειδικά κέντρα και έλεγχος αγγειοδραστικότητας για πιθανή έναρξη αναστολέων διαύλων ασβεστίου (CCB).

2 Θεραπεία με υψηλές δόσεις CCB για τους αγγειοδραστικούς, και ειδικής θεραπείας, μονής ή σε συνδυασμούς σκευασμάτων, για τους μη αγγειοδραστικούς, εξετάζοντας πάντα τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για τον κάθε ασθενή.

3 Το τρίτο βήμα σχετίζεται με την απάντηση στην αρχική θεραπεία. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης προτείνεται ο ρόλος του συνδυασμού σκευασμάτων, ή η μεταμόσχευση πνευμόνων.

Ως προς τα ειδικά σκευάσματα για τη θεραπεία της ΠΑΥ, αυτά στοχεύουν στις τρεις κύριες παθοφυσιολογικές οδούς της πάθησης, την οδό της ενδοθηλίνης με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της, την οδό του NO με τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE-5

inhibitors) και τους διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης, και την οδό της προστακυκλίνης με την εποπροστενόλη και τα ανάλογα της προστακυκλίνης. Τα νεώτερα δεδομένα για τη θεραπεία περιλαμβάνουν 3 νέα σκευάσματα, ένα για κάθε μία από τις παθοφυσιολογικές οδούς, καθώς και νέα δεδομένα σχετικά με τη συνδυαστική θεραπεία.

Ένας νέος διπλός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ήρθε να προστεθεί στη φαρμακευτική μας φαρέτρα για την αντιμετώπιση της ΠΑΥ. Πρόκειται για το macitentan (Opsumit) που αξιολογήθηκε σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη (RCT) καθοδηγούμενη από συμβάντα, τη μελέτη SERAPHIN.[5] Σε αυτήν, 742 ασθενείς έλαβαν 3mg macitentan, ή 10 mg macitentan, ή placebo, για κατά μέσο όρο 100 εβδομάδες. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το πρώτο συμβάν ενός σύνθετου τελικού σημείου που περιελάμβανε θάνατο, κολπική διαφραγματοστομία, μεταμόσχευση πνευμόνων, έναρξη ενδοφλεβίως ή υποδορίως προστανοειδών, ή επιδείνωση της πάθησης. Το macitentan μείωσε σημαντικά αυτό το σύνθετο τελικό σημείο θνητότητας και νοσηρότητας μεταξύ των ασθενών με ΠΑΥ και βελτίωσε την ικανότητα για άσκηση. Τα οφέλη ήταν ορατά για όλες τις ομάδες ασθενών, ανεξάρτητα εάν ελάμβαναν ήδη από πριν ειδική για την πάθηση θεραπεία ή όχι. Το Opsumit διατίθεται στην περιεκτικότητα των 10 mg.

Στην οδό του NO, πέρα από τους αναστολείς της PDE-5 που επιβραδύνουν την αποδόμηση του cGMP, οι διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης ευοδώνουν την παραγωγή cGMP. Σε μία RCT με 443 ασθενείς, από τους οποίους οι μισοί εξ' αυτών ελάμβαναν ήδη ειδική αγωγή για ΠΑΥ, το riociguat (Adempas) σε δόση έως 2,5 mg τρις ημερησίως έδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα στην ικανότητα για άσκηση, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, στη λειτουργική κλάση και στο χρόνο για την κλινική επιδείνωση.[6]

Το selexipag (Uptravi), που αναμένεται πολύ σύντομα και στη χώρα μας, είναι ένας από του στόματος διαθέσιμος εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων IP της προστακυκλίνης. Παρόλο που το selexipag και ο μεταβολίτης του έχουν τρόπους δράσης παρόμοιους με αυτές της ενδογενούς προστακυκλίνης, είναι χημικώς διακριτοί από αυτήν και με διαφορετική φαρμακολογία. Σε μία μεγάλη RCT (GRIPHON), καθοδηγούμενη από συμβάντα, με 1156 ασθενείς, το selexipag έδειξε μείωση κατά 40% του σύνθετου τελικού σημείου νοσηρότητας/θνητότητας, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν ERA ή/και PDE-5 inh.[7]

Μέχρι σήμερα, η διαδοχική θεραπεία συνδυασμού φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών είναι μία ευρέως διαδεδομένη πρακτική με αποδεδειγμένα οφέλη. Η λογική όμως της εξαρχής συνδυασμένης θεραπείας βασίζεται στη γνώση της θνητότητας της ΠΑΥ, που προσομοιάζει με αυτήν αρκετών κακοηθειών ή άλλων πολύ σοβαρών παθήσεων, που η θεραπεία τους δε βασίζεται σε μία σταδιακή προσέγγιση αλλά μάλλον σε μία προληπτική συνδυαστική θεραπεία. Η λογική της εξαρχής συνδυασμένης θεραπείας μελετήθηκε σε μία επίσης μεγάλη RCT (AMBITION) όπου έγινε σύγκριση της μονοθεραπείας με tadalafil (Adcirca), ή μονοθεραπείας με ambrisentan (Volibris), με την εξαρχής συνδυασμένη θεραπεία αυτών των δύο σκευασμάτων. Η μελέτη έδειξε μία μείωση κατά 50% στα συμβάντα (θάνατος, νοσηλεία, επιδείνωση της ΠΑΥ, ή ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση) στο σκέλος της εξαρχής συνδυασμένης θεραπείας.[8]

Φαίνεται λοιπόν, πως με τα καινούρια σκευάσματα, αλλά και τις νέες θεραπευτικές στρατηγικές, μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα την πάθηση και να προσδώσουμε στους ασθενείς μεγαλύτερη ελπίδα για τη ζωή τους. ×

> “Οι θεραπείες για τους ασθενείς με ΠΑΥ έχουν αναπτυχθεί προοδευτικά την τελευταία δεκαετία, με αύξηση της πολυπλοκότητάς τους, αλλά και απόδειξης της αποτελεσματικότητάς τους. Οι θεραπείες αυτές καθυστερούν το χρόνο για την κλινική επιδείνωση, και πολλά δεδομένα συμφωνούν πως η έγκαιρη θεραπεία βελτιώνει τη μακροχρόνια έκβαση, παρόλο που η ασθένεια θεωρείται ανίατη μέχρι σήμερα”

Βιβλιογραφία

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl):D42–D50
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;30(1):104-9.
3. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093–2100.
4. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. Eur Heart J 2010;31: 2080–2086
5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809-18.
6. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40
7. Sitbon O, Channick P, Chin KM, et al, for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015; 373:2522-2533
8. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al, for the AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015; 373:834-844

Αρτηριακή υπέρταση: μακροχρόνια συνεργασιμότητα και ρύθμιση

Η συνολική εικόνα για τον έλεγχο της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό είναι απογοητευτική. Στις περισσότερες βιομηχανοποιημένες χώρες η αδιάγνωστη υπέρταση παραμένει συχνή και λιγότεροι από το 50% των υπερτασικών έχουν επιτύχει άριστη ρύθμιση της υπέρτασης με φαρμακευτική θεραπεία.

Γεώργιος Σ. Στεργίου
Καθηγητής Παθολογίας – Υπέρτασης,
Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Σωτηρία

Πρόσφατα δεδομένα από την εθνική επιδημιολογική μελέτη ΕΜΕΝΟ, που περιέλαβε περίπου 6.000 ενήλικες σε όλη την Ελλάδα, έδειξε ότι 40% των υπερτασικών είναι αδιάγνωστοι, 16% έχουν διαγνωστεί αλλά δεν παίρνουν θεραπεία, 24% παίρνουν θεραπεία αλλά είναι αρρύθμιστοι και τελικά μόνο 19% έχουν επιτύχει καλή ρύθμιση της υπέρτασης με τη θεραπεία (εικόνα).

Η αδιάγνωστη υπέρταση είναι θέμα δημόσιας υγείας και μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με εθνικά προγράμματα ανίχνευσης της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό. Όμως, το γεγονός ότι στις περισσότερες χώρες περίπου 50% των υπερτασικών που διαγνώστηκαν και υποβάλλονται σε αντιυπερτασική θεραπεία είναι αρρύθμιστοι, είναι μια προφανής αποτυχία της σύγχρονης στρατηγικής αντιμετώπισης της υπέρτασης στην κλινική πράξη.

Μικρές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, κλινικές μελέτες, αλλά και πρόσφατες μεγάλες μελέτες επιβίωσης με παρακολούθηση 3 - 5 ετών, έδειξαν ότι άριστη ρύθμιση της υπέρτασης μπορεί να επιτευχθεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Επίσης, σε ειδικές μονάδες υπέρτασης, τα ποσοστά ρύθμισης είναι εξαιρετικά υψηλά και μάλιστα παρά το γεγονός ότι εκεί παρακολουθούνται πολλές περιπτώσεις δύσκολης ή ανθεκτικής υπέρτασης. Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι η σύγχρονη αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να επιτύχει άριστη και μακροχρόνια ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και μάλιστα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με υπέρταση.

Η μεγάλη αντίθεση στα ποσοστά ρύθμισης της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό και στις κλινικές μελέτες και τα ειδικά ιατρεία, υποδηλώνουν ότι εμπλέκονται «ανθρώπινοι» παράγοντες που σχετίζονται με τη συνεργασία και τις επιδόσεις γιατρών και ασθενών και όχι η αναποτελεσματικότητα ή οι παρενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Είναι ενδιαφέρον ότι, η κακή συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική θεραπεία έχει αναγνωριστεί ως η πρώτη αιτία ανθεκτικής υπέρτασης. Η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ρύθμιση της υπέρτασης, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές και αύξηση του κόστους των υπηρεσιών υγείας. Έτσι λοιπόν, για την πλειονότητα των ασθενών με αρρύθμιστη υπέρταση, απαιτείται καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των διαθέσιμων αντιυπερτασικών φαρμάκων και όχι ανάπτυξη νέων.

Ο όρος «συμμόρφωση» υποδηλώνει αποκλειστική ευθύνη του ασθενών που δεν συμμορφώνονται στις υποδείξεις του γιατρού. Όμως, στη διμερή συνεργασία γιατρού και ασθενούς, παράγοντες αποτυχίας πρέπει να αναζητηθούν - και υπάρχουν - και στα δύο μέρη. Ως εκ τούτου, ο όρος «συνεργασιμότητα» θεωρείται καταλληλότερος. Η εκπαίδευση του υπερτασικού ασθενούς απαιτεί διάθεση χρόνου από τον γιατρό. Κατά τις πρώτες επισκέψεις στο ιατρείο και κυρίως όταν λαμβάνονται αποφάσεις για αντιυπερτασική φαρμακευτική θεραπεία, η εκπαίδευση των ασθενών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη επίτευξη μακροχρόνιας συνεργασιμότητας. Οι υπερτασικοί ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν και να κατανοήσουν **(α)** τους κινδύνους από την αρρύθμιστη υπέρταση, **(β)** τους κανόνες της μακροχρόνιας αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας και **(γ)** τα οφέλη της μακροχρόνιας συνεργασιμότητας και της άριστης ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, για την επίτευξη άριστης ρύθμισης της υπέρτασης σε άτομα με μεγάλο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο χρειάζονται κατά μέσο όρο τρία αντιυπερτασικά φάρμακα. Επιπλέον, οι ασθενείς με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο συνήθως χρειάζονται αντιαιμοπεταλιακή και υπολιπιδαιμική θεραπεία, και αν συνυπάρχει

GR-OLAFA/ADV/02/05-17

Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα, Τ.: 210 8316111-13,
F.: 210 8317343, info@menarini.gr, www.menarini.gr

σακχαρώδης διαβήτης και αντιδιαβητική θεραπεία, κλπ. Σε τέτοιες περιπτώσεις η απλούστευση του θεραπευτικού σχήματος με **(α)** τη χορήγηση όλων των απαιτούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μία δόση την ημέρα (το πρωί αμέσως μετά την έγερση), ή το πολύ σε δύο δόσεις, και **(β)** η χορήγηση συνδυασμών φαρμάκων σε σταθερές δόσεις (2 ή 3 φάρμακα σε ένα δισκίο), αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα καλής μακροχρόνιας συνεργασιμότητας και κατά συνέπεια αποτελεσματικής ρύθμισης.

Σήμερα είναι διαθέσιμοι για κλινική εφαρμογή πολλοί διπλοί σταθεροί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων, αλλά και μερικοί τριπλοί σταθεροί συνδυασμοί που περιέχουν όλα τα βασικά φάρμακα πρώτης γραμμής, δηλαδή αποκλειστή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, αποκλειστή διαύλων ασβεστίου και διουρητικό. Επίσης, υπάρχει σταθερός συνδυασμός αντιυπερτασικού με υπολιπιδαιμικό φάρμακο (στατίνη), αλλά και αντιυπερτασικό με υπολιπιδαιμικό (στατίνη) και αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (ασπιρίνη). Είναι λοιπόν απαραίτητο ο γιατρός, αφού επιλέξει τη καταλληλότερη θεραπεία για κάθε περίπτωση, να αξιοποιήσει όλες τις διαθέσιμες επιλογές σταθερών συνδυασμών ώστε να εξασφαλίσει αποτελεσματικότερη μακροχρόνια συνεργασιμότητα και ρύθμιση.

Σε περιπτώσεις υπέρτασης αρρύθμιστης με τον προαναφερόμενο τριπλό συνδυασμό, ως αποτελεσματικότερο βήμα 4 θεωρείται η προσθήκη ανταγωνιστή της αλδοστερόνης (μικρή δόση σπιρονολακτόνης). Έτσι, χορηγούνται 4 φάρμακα ως 2 πρωινά δισκία, τα οποία στις κατάλληλες δοσολογίες αναμένεται να επιτύχουν καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ποσοστό περίπου 90% των περιπτώσεων. Αν χρειάζεται περαιτέρω ενίσχυση της αντιυπερτασικής θεραπείας, μπορεί να προστεθεί αποκλειστής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (β-αποκλειστής, ή α1-αποκλειστής, ή αντιαδρενεργικό φάρμακο κεντρικής δράσης), ή να γίνει παραπομπή σε ειδικό ιατρείο υπέρτασης.
Η παρακολούθηση της πίεσης από τους ίδιους τους υπερτασικούς ασθενείς, με μετρήσεις στο σπίτι μετά από εκπαίδευση και υπό ιατρική επιτήρηση, έχει δειχθεί ότι βελτιώνει τη μακροχρόνια συνεργασιμότητα και τελικά τα ποσοστά ρύθμισης της υπέρτασης, κυρίως επειδή εμπλέκει τους ασθενείς στον έλεγχο του προβλήματός τους. Επιπλέον, τεχνικές τηλεπαρακολούθησης της πίεσης στο σπίτι (ηλεκτρονικά πιεσόμετρα συνδεδεμένα με κινητό, ή σταθερό τηλέφωνο, ή με ηλεκτρονικό υπολογιστή και αυτόματη επεξεργασία των δεδομένων) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο και μάλλον θα αποτελέσουν τη λύση του 21ου αιώνα καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται και προσφέρει απλούστερες και φιλικότερες εφαρμογές και με μικρότερο κόστος. ×

Βιβλιογραφία

1. Stergiou GS, Margetaki A, Boubouchairopoulou et al. EMENO National Epidemiological Study. Awareness, treatment and control of hypertension in Greece. J Hypertens 2016;34(Suppl 2):e84.
2. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al, SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:2103-16.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004;22:11-9.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
5. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2011;57:29-38.
6. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens. 2013;31:455-467.

Ανοίγονται πραγματικά νέοι δρόμοι στην αντιμετώπιση των λιπιδίων μετά τη FOURIER;

Η μελέτη FOURIER, που ανακοινώθηκε στο πρόσφατο συνέδριο του ACC και δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα στο NEJM, αλλάζει και εμβαθύνει τον τρόπο σκέψης μας για τα λιπίδια.

Δημήτρης Ρίχτερ
Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής,
Ευρωκλινική Αθηνών, Πρόεδρος ΕΕΛΙΑ

Στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος λόγω του ΣΔ συμμετέχουν οι παρακάτω μηχανισμοί:

1 Η μελέτη πέτυχε το στόχο της, μειώνοντας τα εμφράγματα και τα εγκεφαλικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ρίχνοντας την LDL σε όσους έλαβαν εβολοκουμάμπη στα 30 mg/dl, έναντι των 92 mg/dl στην ομάδα όσων έπαιρναν στατίνη ± εζετιμίμπη. Δεν μειώθηκε η καρδιαγγειακή και η ολική θνησιμότητα.

2 Καταρρίπτονται πλήρως οι τελευταίες στατινοκεντρικές αμερικανικές οδηγίες αντιμετώπισης των λιπιδίων του 2013, αφού και η εζετιμίμπη και οι PCSK9 δείχνουν μείωση καρδιαγγειακών συμβάντων.

3 Το επίπεδο κάτω από 70 mg/dl της LDL δεν είναι αρκετό. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου τόσο η IMPROVE-IT όσο και η FOURIER έδειξαν πως αν πάμε χαμηλότερα θα έχουμε μεγαλύτερο όφελος.

4 Το επίπεδο κάτω από 70 mg/dl της LDL είναι ασφαλές. Τόσο στη FOURIER, όσο και στην IMPROVE-IT, δεν είδαμε περισσότερες παρενέργειες στους ασθενείς που η χοληστερίνη τους κατέβηκε τόσο χαμηλά όσο δεν περιμέναμε πως είναι εφικτό πριν μερικά χρόνια. Τη βεβαιότητα της ασφάλειας αυτής δεν μας τη δίνει μόνο η FOURIER (2 έτη παρακολούθηση), αλλά και η πιο μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που πήραν είτε αλιροκουμάμπη, είτε εβολοκουμάμπη για 4 έτη χωρίς προβλήματα, αλλά κυρίως η υποανάλυση της IMPROVE-IT που έδειξε πως όσοι ασθενείς έλαβαν εζετιμίμπη - σιμβαστατίνη και έριξαν την LDL τους από 30 - 50 mg/dl δεν είχαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Και η παρακολούθηση αυτή ήταν 7 έτη, άρα εξαιρετικά μακροπρόθεσμη

5 Και μηδέν να κάνουμε τη χοληστερόλη, οι ασθενείς θα συνεχίσουν να πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο διότι δεν είναι μόνο τα λιπίδια που παίζουν ρόλο. Όταν σε μία μελέτη ρίχνουμε συνεχώς τα όρια για να δούμε την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων και επικεντρωνόμαστε μόνο στη χοληστερόλη θα βλέπουμε όφελος όταν τα φάρμακα είναι επιτυχημένα, αλλά δεν θα μειώνεται πια η θνησιμότητα. Εξάλλου, σε όλες τις μελέτες που συγκρίθηκαν δύο υπολιπιδιμικοί παράγοντες (TNT, SEARCH, PROVE-IT, REVERSAL, IMPROVE-IT) ποτέ δεν υπήρξε μείωση καρδιαγγειακής θνησιμότητας, διότι η θνησιμότητα είχε ήδη πέσει αρκετά χαμηλά.

Συμπερασματικά, είναι πολύ σημαντική η έλευση των PCSK9 στην κλινική πρακτική, αλλά πρέπει να γίνεται χρήση με φειδώ, στους κατάλληλους υψηλού κινδύνου ασθενείς, λόγω του ακόμη σημαντικού κόστους τους. ×

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repatha (evolocumab)

▼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 ανεπιθύμητές ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα, Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 140 mg evolocumab σε 1 ml διαλύματος. Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 140 mg evolocumab σε 1 ml διαλύματος. Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο Κάθε φυσίγγιο περιέχει 420 mg evolocumab σε 3,5 ml διαλύματος (120 mg/ml). Το Repatha είναι ένα ανθρώπινο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) (SureClick). Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) (αυτοματοποιημένων μικρό-δόσεων). Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κιτρινωπό και σχεδόν ελεύθερο σωματιδίων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία Το Repatha ενδείκνυται σε ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπλήρωμα της δίαιτας: • σε συνδυασμό με μία statίνη ή συνδυασμό με statίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορούν να επιτευχθούν οι στόχοι της LDL- C με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας statίνης, ή • μόνο ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς με δυσανεξία στις statίνες ή στους οποίους αντενδείκνυται οι statίνες. Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία Το Repatha ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες. Η επίδραση του Repatha στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Πριν από την έναρξη χορήγησης του Repatha, πρέπει να αποκλείονται δευτεροπαθή αίτια υπερλιπιδαιμίας ή μικτής δυσλιπιδαιμίας (π.χ., νεφρωσικό σύνδρομο, υποθυρεοειδισμός). Δοσολογία *Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία σε ενήλικες* Η συνιστώμενη δόση του Repatha είναι είτε 140 mg κάθε δύο εβδομάδες ή 420 mg μια φορά το μήνα: και οι δύο δόσεις είναι κλινικά ισοδύναμες. *Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω* Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 420 mg μια φορά το μήνα. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η συχνότητα της δόσης μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω στα 420 mg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες αν δεν επιτευχθεί κλινικά σημαντική ανταπόκριση. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με 420 mg κάθε δύο εβδομάδες για την εναρμόνιση με το πρόγραμμα των συνεδριών πλασμαφαίρεσης. *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.4 για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m^2). *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.4 για ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. *Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Repatha σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας και μικτής δυσλιπιδαιμίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Repatha σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Υποδόρια χρήση. Το Repatha προορίζεται για υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα, το μηρό ή το άνω τμήμα του βραχίονα. Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται, ενώ οι ενέσεις δεν πρέπει να γίνονται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό. Το Repatha δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. *Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα* Η δόση των 420 mg μια φορά το μήνα ή κάθε 2 εβδομάδες θα πρέπει να χορηγείται διαδοχικά μέσα σε διάστημα 30 λεπτών χρησιμοποιώντας τρεις προγεμισμένες σύριγγες. *Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας* Η δόση των 420 mg μια φορά το μήνα ή κάθε 2 εβδομάδες θα πρέπει να χορηγείται διαδοχικά μέσα σε διάστημα 30 λεπτών χρησιμοποιώντας τρεις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. *Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο* Η δόση των 420 mg μια φορά το μήνα ή κάθε 2 εβδομάδες θα πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας ένα φυσίγγιο αυτοματοποιημένων μικρό-δόσεων. Το Repatha προορίζεται για αυτοχορήγηση μετά από κατάλληλη εκπαίδευση. Η χορήγηση του Repatha μπορεί επίσης να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί στη χορήγηση του φαρμάκου. Για μία μόνο χρήση. Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες χρήσης» που δίνονται στο κουτί. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Νεφρική δυσλειτουργία Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως eGFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m^2) (βλ. παράγραφο 5.3). Το Repatha πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ηπατική δυσλειτουργία Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε ότι η μείωση της συνολικής έκθεσης του evolocumab μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αποτέλεσμα στη μείωση της LDL-C. Ως εκ τούτου, στενή παρακολούθηση μπορεί να είναι απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 5.2). Το Repatha πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ξηρό φυσικό ελαστικό *Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα* Το κάλυμμα της βελόνας της γυάλινης προγεμισμένης σύριγγας κατασκευάζεται από ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. *Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας* Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης πένας κατασκευάζεται από ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Περιεκτικότητα σε νάτριο Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων για το Repatha. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των statinών και του evolocumab εκτιμήθηκε στις κλινικές δοκιμές του Repatha. Παρατηρήθηκε αύξηση στην κάθαρση του evolocumab κατά περίπου 20% σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκαν statίνες. Αυτή η συζημένη κάθαρση μεσολαβείτε εν μέρει από τις statίνες αυξάνοντας τη συγκέντρωση της προπρωτεΐνης κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξίνη 9 (PCSK9), γεγονός που δεν επηρεάσε αρνητικά τη φαρμακοδυναμική επίδραση του evolocumab στα λιπίδια. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης των statinών όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με Repatha. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Repatha και υπολιπιδαιμικών φαρμάκων εκτός από τις statίνες και την εζετιμίμπη. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Υπάρχουν περιορισμένα ή καθόλου δεδομένα από τη χρήση του Repatha σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Repatha δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με evolocumab. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν το evolocumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Repatha, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του evolocumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιδράσεις στα τελικά σημεία γονιμότητας σε επίπεδα έκθεσης σύμφωνα με την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) πολύ υψηλότερα από αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν evolocumab 420 mg μια φορά το μήνα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Repatha δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των βασικών μελετών πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας και μικτής δυσλιπιδαιμίας, στις συνιστώμενες δόσεις, ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (4,8%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,2%), οσφαλγία (3,1%), αρθραλγία (2,2%), γρίπη (2,3%) και ναυτία (2,1%). Το προφίλ ασφάλειας στον πληθυσμό με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία. Πινακοποιημένη περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε βασικές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία και ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα στον πίνακα 1 που ακολουθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Repatha

Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη, Ρινοφαρυγγίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές
Διαταραχές του νοσοποιητικού συστήματος	Εξάνθημα	Συχνές
	Κνίδωση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία, Αρθραλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης[1]	Συχνές

[1] Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης* Οι πιο συχνές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης και μώλωπας της θέσης ένεσης. Παιδιατρικός πληθυσμός Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Repatha σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στις κλινικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν δεκατέσσερις ασθενείς ηλικίας ≥ 12 έως < 18 ετών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σχετικά με την ασφάλεια μεταξύ των εφήβων και των ενήλικων ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Repatha σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Ηλικιωμένος πληθυσμός Αν και δεν παρατηρήθηκαν ζητήματα ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για αυτήν την ηλικιακή υποομάδα. Από τους 6.026 συνολικά ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες του Repatha, 1.779 (30%) ήταν ≥ 65 ετών, ενώ 223 (4%) ήταν ≥ 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών και των νεότερων ασθενών. Ανοσογονικότητα Σε κλινικές μελέτες, το 0,1% των ασθενών (7 από 4.846 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία και 0 από 80 ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία) που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Repatha ήταν θετικοί στην ανάπτυξη δεσμευτικών αντισωμάτων (4 από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν παροδικά αντισώματα). Οι ασθενείς, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί σε δεσμευτικά αντισώματα υποβλήθηκαν σε περαιτέρω έλεγχο εξουδετερωτικών αντισωμάτων και κανείς δεν βρέθηκε θετικός σε εξουδετερωτικά αντισώματα. Η παρουσία δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του evolocumab δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ, την κλινική ανταπόκριση ή την ασφάλεια του Repatha. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες σε ζώα σε εκθέσεις έως 300 φορές υψηλότερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν Repatha 420 mg μια φορά το μήνα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με Repatha. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων Προλίνη, Ψευτρό οξικό οξύ, Πολυσορβικό 80, Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2ºC – 8ºC). Μην καταψύχετε. Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Εάν απομακρυνθεί από το ψυγείο, το Repatha μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25ºC) στην αρχική συσκευασία και πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 1 μήνα. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 27 gauge. Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας κατασκευάζεται από ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ, βλ. παράγραφο 4.4). Συσκευασία μιας προγεμισμένης σύριγγας. Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 27 gauge. Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας κατασκευάζεται από ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ, βλ. παράγραφο 4.4). Συσκευασίες της μίας, των δύο, τριών ή πολλαπλή συσκευασία των τριών (3x1) προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο Διάλυμα 3,5 ml σε μονό φυσίγγιο από πολυμερές κυκλικής αλεφίνης με ελαστομερές διάφραγμα και έμβολο σε επαφή με το προϊόν και κατάκι ρητίνης. Το προγεμισμένο φυσίγγιο συναρμολογείται με εξάρτημα συσκευής τηλεσκοπικού βιδώματος. Η συναρμολόγηση του φυσιγγίου είναι συσκευασμένη από κοινού με την συσκευή χορήγησης. Η υγρή διαδρομή εντός της συσκευής χορήγησης κατασκευάζεται από ανοξείδωτο ατσάλι και μη-DEHP πολυμερές του χλωριούχου βινιλίου, με βελόνα 29 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι. Η συσκευή χορήγησης περιέχει μπαταρίες οξειδίου του αργύρου-ψευδάργυρου και περιλαμβάνει ένα αυτοκόλλητο επίθεμα από πολυεστερική ταινία με ακρυλική κολλητική ουσία. Η συσκευή χορήγησης έχει σχεδιαστεί μόνογια χρήση με το παρεχόμενο συναρμολογημένο προγεμισμένο φυσίγγιο των 3,5 ml. Συσκευασίες ενός φυσιγγίου/αυτοματοποιημένων μικρό-δόσεων ή πολλαπλή συσκευασία των τριών (3x1) φυσιγγίου/αυτοματοποιημένων μικρό-δόσεων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο. Για να αποφύγετε τη δυσοφρία στο σημείο της ένεσης, αφήστε το φάρμακο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25ºC) πριν από την ένεση. Εγχύστε όλο το περιεχόμενο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα EU/1/15/1016/001 – 1 προγεμισμένη σύριγγα Repatha 140 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας EU/1/15/1016/002 - 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, EU/1/15/1016/003 - 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, EU/1/15/1016/004 - 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (πολλαπλή συσκευασία)
Repatha 420 mg ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο EU/1/15/1016/006 – 1 φυσίγγιο με από κοινού συσκευασμένη αυτοματοποιημένη μικρό-δόση, EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) φυσίγγια με από κοινού συσκευασμένες αυτοματοποιημένες μικρό-δόσεις (πολλαπλή συσκευασία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ Φεβρουάριος 2017

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

Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό λόγω ανάγκης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια αγωγής.

Νοσοκομειακή Τιμή: €182,61 / **Λιανική Τιμή:** € 241,12

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: FOSTER 100/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε σταθερή δόση (ex-valve) περιέχει: 100 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης. Αυτό είναι ισοδύναμο με μία παρεχόμενη δόση (ex-actuator) των 84,6 μικρογραμμαρίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 5,0 μικρογραμμαρίων διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Άσθμα: Το FOSTER ενδείκνυται για τη τακτική αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός συνδυαστικού προϊόντος (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και $β_2$-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης): • ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και με την χρήση «ως απαιτείται» εισπνεόμενων $β_2$-αγωνιστών ταχείας έναρξης δράσης, ή • ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση τόσο εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών όσο και $β_2$-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης. ΧΑΠ: Συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με βαριά ΧΑΠ (FEV_1 < 50% της αναμενόμενης φυσιολογικής) και με ιστορικό επαναλαμβανόμενων παροξύνσεων, οι οποίες έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά τη τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Το FOSTER χορηγείται διά εισπνοής. Δοσολογία: ΑΣΘΜΑ: Το FOSTER δεν ενδείκνυται για την αρχική αντιμετώπιση του άσθματος. Η δοσολογία των συστατικών του FOSTER είναι ατομική και θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όχι μόνο όταν ξεκινά η θεραπεία με συνδυαστικά προϊόντα, αλλά επίσης και κατά τη ρύθμιση της δοσολογίας. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειαστεί έναν συνδυασμό δόσεων διαφορετικό από εκείνο που διατίθεται στη συνδυαστική συσκευή εισπνοών, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις $β_2$-αγωνιστών και/ή κορτικοστεροειδών από ξεχωριστές συσκευές εισπνοών. Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που περιέχεται στο FOSTER χαρακτηρίζεται από μία κατανομή μικρομερών σωματιδίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μία πιο ισχυρή επίδραση σε σχέση με σκευάσματα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης με μία κατανομή μη μικρομερών σωματιδίων (100 μικρογραμμάρια μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο FOSTER ισοδυναμούν με 250 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ένα σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων). Συνεπώς η συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με το FOSTER θα πρέπει να είναι μικρότερη από τη συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν ένας ασθενής αλλάζει από ένα σκεύασμα που δεν διαθέτει κατανομή μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο FOSTER. Η δόση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης θα πρέπει να είναι μικρότερη και πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες των ασθενών. Υπάρχουν δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις: **Α. Η αγωγή συντήρησης**: Το FOSTER λαμβάνεται ως τακτική αγωγή συντήρησης συνδυαστικά με ένα ξεχωριστό «ως απαιτείται» ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό. **Β. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης**: Το FOSTER λαμβάνεται ως τακτική αγωγή συντήρησης και ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος. **Α. Η αγωγή συντήρησης**: Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν ανά πάσα στιγμή διαθέσιμο το ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας έναρξης δράσης, για χρήση διάσωσης. **Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους 18 ετών και άνω:** Μία ή δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές. **Β. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης**: Οι ασθενείς να λαμβάνουν την ημερήσια δόση συντήρησης με FOSTER και επιπροσθέτως, να λαμβάνουν το FOSTER ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν πάντοτε το FOSTER διαθέσιμο ανά πάσα στιγμή για χρήση διάσωσης. Το FOSTER για αγωγή συντήρησης και ανακούφισης πρέπει ιδιαίτερα να προτείνεται σε ασθενείς με: • μη πλήρως ελεγχόμενο άσθμα και με ανάγκη χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων: • παροξύνσεις άσθματος στο παρελθόν, όπου απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση. Στενή παρακολούθηση απαιτείται για τις δοσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν συχνά μεγάλο αριθμό εισπνοών FOSTER ως απαιτείται. **Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους 18 ετών και άνω:** Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα (μία εισπνοή το πρωί και μία εισπνοή το βράδυ). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 1 επιπρόσθετη εισπνοή ως απαιτείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από λίγα λεπτά, μια πρόσθετη εισπνοή μπορεί να ληφθεί. **Η μέγιστη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 8 εισπνοές.** Οι ασθενείς που χρειάζονται καθημερινά συχνή χρήση εισπνοών διάσωσης θα πρέπει να καθοδηγούνται έντονα να λαμβάνουν ιατρική συμβουλή. Το άσθμα τους θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και η αγωγή συντήρησής τους να επανεκτιμηθεί. ***Συνιστώμενες δοσολογίες για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:*** **Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του FOSTER σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα χρήσης του FOSTER σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Σε εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών, υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα. Συνεπώς η χρήση του FOSTER δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.** Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από έναν γιατρό, ώστε η δοσολογία του FOSTER να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση, με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Όταν διατηρείται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να συμπεριλάβει μία δοκιμή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μόνον. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν το FOSTER κάθε μέρα ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. ΧΑΠ: Συνιστώμενες δοσολογίες για ενήλικες από 18 ετών και άνω: Δύο ψεκασμοί δύο φορές ημερησίως. Ειδικές ομάδες ασθενών: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του FOSTER σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τρόπος χορήγησης: Για τη διασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ασθενή ο σωστός τρόπος χρήσης της συσκευής εισπνοών από έναν γιατρό ή από κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας. Η ορθή χρήση της υπό πίεση δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών είναι απαραίτητη προκειμένου η θεραπεία να είναι επιτυχής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάζουν προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών και να ακολουθούν τις οδηγίες χρήσης, όπως δίνονται στο Φύλλο Οδηγιών. Πριν τη χρήση της συσκευής εισπνοών για πρώτη φορά ή εάν η συσκευή εισπνοών δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες ή περισσότερο, ένας ψεκασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται στον αέρα προκειμένου να διασφαλίζεται ότι η συσκευή εισπνοών λειτουργεί σωστά. Όποτε είναι δυνατόν, οι ασθενείς θα πρέπει να στέκονται όρθιοι ή να κάθονται ευθυτενείς κατά την εισπνοή από τη συσκευή τους. Θα πρέπει να ακολουθούνται τα πιο κάτω βήματα: 1. Αφαιρέστε το προστατευτικό πώμα από το επιστόμιο και ελέγξτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό και απαλλαγμένο από σκόνη και βρωμιές ή οποιοδήποτε άλλο ξένο σωματίδιο. 2. Εκπνεύστε όσο το δυνατόν πιο αργά και πιο βαθιά. 3. Κρατήστε το δοχείο κατακόρυφα, με το σώμα του προς τα πάνω και τοποθετήστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο. Μη δαγκώνετε το επιστόμιο. 4. Ταυτόχρονα, εισπνεύστε αργά και βαθιά από το στόμα. Αφού αρχίσετε να εισπνέετε, πιέστε την κορυφή της συσκευής εισπνοών προς τα κάτω και απελευθερώστε έναν ψεκασμό. 5. Κρατήστε την αναπνοή σας όσο το δυνατόν περισσότερο και, τέλος, απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα σας και εκπνεύστε αργά. Μην εκπνέετε εντός της συσκευής εισπνοών. Εάν θα πρέπει να γίνει και άλλη εισπνοή, κρατήστε τη συσκευή εισπνοών σε κατακόρυφη θέση για περίπου μισό λεπτό και επαναλάβετε τα βήματα 2 έως 5. Μετά τη χρήση, κλείστε τη συσκευή με το προστατευτικό καπάκι. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Μην εκτελείτε τα βήματα 2 έως 5 πολύ γρήγορα. Εάν εμφανιστεί εκνέφωμα μετά την εισπνοή, είτε από τη συσκευή εισπνοών είτε από τις άκρες του στόματος, η διαδικασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται από το βήμα 2. Για τους ασθενείς με αδύναμα χέρια, μπορεί να είναι πιο εύκολο να κρατούν τη συσκευή εισπνοών και με τα δύο χέρια. Συνεπώς, οι δείκτες θα πρέπει να τοποθετούνται στην κορυφή της συσκευής εισπνοών και οι δύο αντίχειρες στη βάση της συσκευής. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή (βλέπε παράγραφο 4.4). Καθαρισμός: Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάζουν το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη προσεκτικά για τις οδηγίες καθαρισμού. Για τον τακτικό καθαρισμό της συσκευής εισπνοών, οι ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνουν το καπάκι από το επιστόμιο και να σκουπίζουν το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα του επιστομίου με ένα στεγνό πανί. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούν νερό ή άλλα υγρά για τον καθαρισμό του επιστομίου. Οι ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συγχρονισμό της ενεργοποίησης του ψεκασμού με την εισπνοή τους, μπορούν να χρησιμοποιούν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus®. Ο ιατρός τους ή ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής πρέπει να τους υποδεικνύουν την ορθή χρήση και τη φροντίδα της συσκευής εισπνοών και του αεροθαλάμου καθώς και τον έλεγχο της τεχνικής τους ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη απόδοση του εισπνεόμενου φαρμάκου προς τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το AeroChamber Plus® εισπνέοντας συνεχόμενα αργά και βαθιά μέσω του αεροθαλάμου, χωρίς καθυστέρηση μεταξύ ενεργοποίησης και εισπνοής.

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, τη διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Το FOSTER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και παρατήρηση ζωτικών σημείων) σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού και ταχυαρρυθμίες (επιταχυνόμενοι και/ή ακανόνιστοι καρδιακοί κτύποι), ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιοπάθεια, ιδιαίτερα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αποφρακτικές αγγειοπάθειες, ιδιαίτερα αρτηριοσκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή ύποπτη επιμήκυνση του διαστήματος QTc, είτε συγγενή είτε φαρμακοεπαγόμενη (QTc>0,44 δευτερόλεπτα). Η φορμοτερόλη αυτή καθ' αυτή μπορεί να επάγει επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν το FOSTER χρησιμοποιείται από ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύττωμα και μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία. Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα της θεραπείας με $β_2$-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται επί εδάφους σοβαρού άσθματος, καθώς αυτή η δράση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από τη συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φάρμακα, τα οποία μπορεί να επάγουν υποκαλιαιμία, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, τα στεροειδή και τα διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5). Προσοχή συνιστάται επίσης επί εδάφους ασταθούς άσθματος όταν μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα βρογχοδιασταλτικά «διάσωσης». Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό σε τέτοιες περιπτώσεις. Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με διαβήτη. Εάν έχει προγραμματιστεί η χορήγηση αναισθησίας με αλογονωμένα αναισθητικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι το FOSTER δεν χορηγείται για 12 ώρες τουλάχιστον πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Όπως και με όλες τις εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το FOSTER θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών. Συνιστάται η θεραπεία με FOSTER να μη διακόπτεται απότομα. Εάν οι ασθενείς θεωρήσουν ότι η θεραπεία είναι μη αποτελεσματική, θα πρέπει να αναζητείται ιατρική φροντίδα. Η αυξανόμενη χρήση θεραπείας διάσωσης με βρογχοδιασταλτικούς παράγοντες υποδηλώνει μία επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης και απαιτεί επαναξιολόγηση της αντιασθματικής θεραπείας. Η αιφνίδια και εξελισσόμενη επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος ή της ΧΑΠ είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για αυξημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είτε εισπνεόμενα είτε από του στόματος, ή για αντιβιοτική θεραπεία εάν υπάρχει η υποψία λοίμωξης. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με FOSTER κατά τη διάρκεια μίας έξαρσης ή εάν εμφανίζουν σημαντική ή οξεία επιδείνωση του άσθματος. Σοβαρές σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και εξάρσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FOSTER. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με FOSTER. Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να προκληθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με μία άμεση αύξηση του συριγμού και της ταχύπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Θα πρέπει η θεραπεία με το FOSTER να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογείται και να ξεκινά η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας, εάν αυτό είναι απαραίτητο. Το FOSTER δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως η πρώτη θεραπεία του άσθματος. Για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών κρίσεων, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν πάντοτε διαθέσιμο μαζί τους το βρογχοδιασταλτικό ταχείας έναρξης δράσης, είτε το FOSTER (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το FOSTER ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης) ή ένα ξεχωριστό ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το FOSTER ως αγωγή συντήρησης μόνο). Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν το FOSTER καθημερινά, σύμφωνα με τη συνταγογράφηση ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. Οι εισπνοές ανακούφισης με FOSTER πρέπει να λαμβάνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος, αλλά δεν προορίζονται για τακτική προφυλακτική χρήση, π.χ. πριν από την άσκηση. Για τέτοια χρήση, ένα ξεχωριστό ταχείας έναρξης δράσης βρογχοδιασταλτικό θα πρέπει να εξεταστεί. Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης του FOSTER. Η τακτική εξέταση των ασθενών, καθώς η δοσολογία της θεραπείας μειώνεται, είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του FOSTER (βλέπε παράγραφο 4.2). Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, που έχουν συνταγογραφηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με εισπνεόμενα από ότι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα, και πολύ σπάνια μια σειρά ψυχολογικών ή συμπεριφορικών επιδράσεων που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό να επαναξιολογείται τακτικά η κατάσταση του ασθενούς, και να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση, κατά την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Φαρμακοκινητικά δεδομένα χορήγησης μιας δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) έδειξαν ότι η χρήση του FOSTER με τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus® σε σύγκριση με τη χρήση με το τυπικό επιστόμιο δεν αυξάνει την συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη, και ελαττώνει την συστηματική έκθεση στην 17-μονοπροπιονική-βεκλομεθαζόνη, ενώ συμβαίνει αύξηση της αμετάβλητης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης η οποία φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία από τους πνεύμονες. Εν τούτοις, αφού η συνολική συστηματική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στον ενεργό μεταβολίτη της δεν μεταβάλλεται, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστημικών επιδράσεων από τη χρήση του FOSTER με τον εν λόγω αεροθάλαμο. Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών, που λαμβάνουν από του στόματος ή με εισπνοές μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Στις καταστάσεις που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση, συμπεριλαμβάνονται ο τραυματισμός, η χειρουργική επέμβαση, η λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία ελάττωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και ενδέχεται να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένα επίπεδα συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα μπορούσε να εξεταστεί κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αλλαγή των ασθενών σε θεραπεία με FOSTER, ιδιαίτερα εάν υπάρχει οποιοσδήποτε λόγος υποψίας πλημμελούς επινεφριδιακής λειτουργίας από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή. Οι ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με από του στόματος σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να συνεχίσουν να διατρέχουν έναν κίνδυνο πλημμελούς επινεφριδιακής εφεδρείας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έχρηζαν επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή υψηλών δόσεων κατά το παρελθόν ή είχαν λάβει παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης βλάβης θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψιν επί επειγουσών και εκλεκτικών καταστάσεων που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κορτικοστεροειδών. Ανάλογα με το βαθμό της επινεφριδιακής βλάβης ενδέχεται να απαιτηθεί η συμβουλή ενός ειδικού πριν τη διενέργεια εκλεκτικής διαδικασίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το FOSTER περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης (περίπου 7 mg ανά ψεκασμό). Ωστόσο, σε φυσιολογικές δόσεις, η ποσότητα της αιθανόλης είναι αμελητέα και δεν θέτει τους ασθενείς σε κανέναν κίνδυνο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στοματοφαρυγγικής καντιντίασης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε έναν εξαιρετικά ταχύ μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις: Οι β-αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων) θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθματικούς ασθενείς. Εάν β-αποκλειστές χορηγούνται για επιτακτικούς λόγους, η επίδραση της φορμοτερόλης θα μειωθεί ή θα απαλειφθεί. Από την άλλη πλευρά, η συγχορηγούμενη χρήση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να έχει αθροιστικές επιδράσεις. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη σύγχρονη συνταγογράφηση θεοφυλλίνης ή άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων με φορμοτερόλη. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντιισταμινικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Επί πλέον, η L-ντοπαμίνη, η L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και το οινόπνευμα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή ανεκτικότητα στα $β_2$-συμπαθητικομιμητικά. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη, ενδέχεται να επισπεύσουν την εμφάνιση υπερτασικών αντιδράσεων. Υφίσταται ένας αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μία πιθανή υποκαλιαιμική επίδραση των $β_2$-αγωνιστών (βλ.παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας. Το FOSTER περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης. Υπάρχει ένα θεωρητικό ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης σε ιδιαιτέρως ευαίσθητους ασθενείς που λαμβάνουν δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση ή ενδείξεις ασφάλειας του προωθητικού HFA-134a στην ανθρώπινη κύηση ή γαλουχία. Ωστόσο, μελέτες της επίδρασης του HFA-134a στην αναπαραγωγική λειτουργία και την εμβρυική ανάπτυξη σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει καμία κλινικά σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια. Εγκυμοσύνη: Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του FOSTER σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα με τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατέδειξαν ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγή μετά από υψηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας»). Εξαιτίας των τοκολυτικών δράσεων των $β_2$-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το τελευταίο διάστημα πριν από τον τοκετό. Η χρήση φορμοτερόλης δεν πρέπει να συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά την ολοκλήρωση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη (ασφαλέστερη) εδραιωμένη εναλλακτική. Το FOSTER μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων. Θηλασμός: Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του FOSTER κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στους ανθρώπους. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα σε ζώα, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη εκκρίνεται στο γάλα, όπως και τα άλλα κορτικοστεροειδή. Αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έχει ανιχνευτεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων. Η χορήγηση του FOSTER σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Το FOSTER είναι απίθανο να έχει οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Καθώς το FOSTER περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη, μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε μία από αυτές. Δεν υπάρχει καμία επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση των δύο ουσιών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φορμοτερόλη που χορηγούνται ως σταθερός συνδυασμός (FOSTER) και ως μοναδικοί παράγοντες, αναφέρονται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 και <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000) και πολύ σπάνιες (≤1/10.000). Συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ΧΑΠ. **Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις.** Φαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση: *Συχνές*. Γρίππη, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, καντιντίαση του στοματοφάρυγγα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, πνευμονία*: *Όχι συχνές*. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Κοκκιοκυτταροπενία: *Όχι συχνή*. Θρομβοκυτταροπενία: *Πολύ σπάνια*. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.** Αλλεργική δερματίτιδα: *Όχι συχνή*. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του ερυθήματος, του οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα: *Πολύ σπάνιες*. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.** Επινεφριδιακή καταστολή: *Πολύ σπάνια*. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία: *Όχι συχνές*. **Ψυχιατρικές διαταραχές.** Νευρικότητα: *Όχι συχνή*. Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά (κυρίως στα παιδιά): *Άγνωστη συχνότητα**. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Κεφαλαλγία: *Συχνή*. Τρόμος, ζάλη: *Όχι συχνές*. **Οφθαλμικές διαταραχές.** Γλαύκωμα, καταρράκτης: *Πολύ σπάνιες*. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου.** Ωτοσαλπιγγίτιδα: *Όχι συχνή*. **Καρδιακές διαταραχές.** Αίσθημα παλμών, QT διορθωμένο για επιμήκυνση του διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή*: *Όχι συχνή*. Κοιλιακές έκτακτες συστολές, στηθάγχη: *Σπάνιες*. **Αγγειακές διαταραχές.** Υπεραιμία, έξαψη: *Όχι συχνές*. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Δυσφωνία: *Συχνή*. Βήχας, παραγωγικός βήχας, ερεθισμός του λαιμού, ασθματική κρίση: *Όχι συχνές*. Παράδοξος βρογχόσπασμος: *Σπάνια*. Δύσπνοια, παροξύνσεις του άσθματος: *Πολύ σπάνιες*. **Γαστρεντερικές διαταραχές.** Διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφαγία, αίσθημα καύσου στα χείλη, ναυτία, δυσγευσία. *Όχι συχνές*. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Κνησμός, εξάνθημα, υπερίδρωση, κνίδωση: *Όχι συχνή*. Αγγειοοίδημα: *Σπάνιες*. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.** Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία: *Όχι συχνές*. Υστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους: *Πολύ σπάνια*. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.** Νεφρίτιδα: *Σπάνια*. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Περιφερικό οίδημα: *Πολύ σπάνια*. **Παρακλινικές εξετάσεις.** Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυξημένη ινσουλίνη αίματος, αυξημένα κετονικά σώματα στο αίμα, ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος*: *Όχι συχνές*. Αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση: *Σπάνιες*. Μειωμένη οστική πυκνότητα: *Πολύ σπάνια*. *ένα σχετιζόμενο μη σοβαρό περιστατικό πνευμονίας αναφέρθηκε από ασθενή που λάμβανε αγωγή FOSTER σε μια βασική κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το FOSTER σε κλινικές μελέτες ΧΑΠ ήταν: ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος και κολπική μαρμαρυγή. Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση»). Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, εκείνες που συνήθως σχετίζονται με τη φορμοτερόλη είναι: υποκαλιαιμία, κεφαλαλγία, τρόμος, αίσθημα παλμών, βήχας, μυϊκοί σπασμοί και επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τη χορήγηση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι: μυκητιασικές λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, καντιντίαση του στόματος, δυσφωνία και ερεθισμός του λαιμού. Η δυσφωνία και η καντιντίαση μπορεί να ανακουφιστούν με γαργάρες ή ξέπλυμα του στόματος με νερό ή με βούρτσισμα των δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία ενώ θα συνεχίζεται η θεραπεία με το FOSTER. Οι συστηματικές δράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. διπροπιονική βεκλομεθαζόνη) μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα όταν αυτά χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του ερυθήματος και του οιδήματος των οφθαλμών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα μπορεί επίσης να εμφανιστούν. **<u>Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.</u>** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Fax: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

4.9 Υπερδοσολογία: Εισπνεόμενες δόσεις έως και δώδεκα αθροιστικών ψεκασμών του FOSTER (συνολική ποσότητα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης 1200 μικρογραμμάρια, φορμοτερόλης 72 μικρογραμμάρια) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν προκάλεσαν παθολογικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε σημαντικές ως προς τη βαρύτητα ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπερβολικές δόσεις φορμοτερόλης ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδράσεις που είναι συνήθεις για τους $β_2$-αδρενεργικούς αγωνιστές: ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φορμοτερόλη, ενδείκνυται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, καθώς η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό. Η οξεία εισπνοή δόσεων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Η περίπτωση αυτή δεν απαιτεί επείγουσα δράση καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία επανέρχεται εντός ολίγων ημερών, όπως επιβεβαιώνεται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος. Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: Norflurane (HFA-134a), άνυδρη αιθανόλη, υδροχλωρικό οξύ.

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής: 20 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος: Πριν τη διάθεση στον ασθενή: Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2-8°C) (για ένα μέγιστο διάστημα 15 μηνών). Μετά τη διάθεση: Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C (για ένα μέγιστο διάστημα 5 μηνών). Το δοχείο περιέχει ένα υγρό υπό πίεση. Να μην εκτίθεται σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C. Μην τρυπάτε το δοχείο.

6.5 Φύση και συστατικό του περιέκτη. Το διάλυμα για εισπνοή περιέχεται σε έναν υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου, ο οποίος σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα και προσαρμόζεται σε πλαστικό ενεργοποιητή πολυπροπυλενίου. Φέρει επιστόμιο και προστατευτικό πλαστικό καπάκι. Κάθε συσκευασία περιέχει: 1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 120 ψεκασμούς ή 2 υπό πίεση περιέκτες που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος ή 1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 180 ψεκασμούς. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.
6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός. Για τα φαρμακεία: Σημειώστε την ημερομηνία διάθεσης στον ασθενή πάνω στη συσκευασία. Βεβαιωθείτε ότι υφίσταται ένα χρονικό περιθώριο τουλάχιστον 5 μηνών μεταξύ της ημερομηνίας διάθεσης στον ασθενή και της ημερομηνίας λήξης που είναι τυπωμένη στη συσκευασία.
7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ CHIESI HELLAS ΑΕΒΕ, Κ. Καραμανλή 89, 15125 Μαρούσι, Ελλάδα.
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 79619/06.12.2007.
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 06.12.2007.
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Μάρτιος 2014
Λιανική Τιμή: 39,79 €

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

---

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. Foster NEXThaler 100 μικρογραμμάρια/6 μικρογραμμάρια ανά δόση κόνις για εισπνοή.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε σταθερή δόση των 10 mg κόνις για εισπνοή περιέχει: 100 μικρογραμμάρια άνυδρης διπροπιονικής Βεκλομεθαζόνης και 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής Φορμοτερόλης. Αυτό είναι ισοδύναμο μίας παρεχόμενης δόσης 81,9 μικρογραμμαρίων άνυδρης διπροπιονικής Βεκλομεθαζόνης και 5,0 μικρογραμμαρίων διυδρικής φουμαρικής Φορμοτερόλης. Έκδοχα με γνωστή επίδραση: Κάθε εισπνοή περιέχει 9,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Κόνις για εισπνοή. Η συσκευή εισπνοών πολλαπλών δόσεων περιέχει μια λευκή ή υπόλευκη σκόνη.
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. **Άσθμα**: Το Foster NEXThaler ενδείκνυται για τη συνήθη αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β_2-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης): • ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και την κατ' επίκληση χρήση εισπνεόμενων β_2-αγωνιστών ταχείας έναρξης δράσης ή • ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β_2-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης. Το Foster NEXThaler ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς. Σημείωση: δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Foster NEXThaler για τη θεραπεία της οξείας κρίσης άσθματος. **ΧΑΠ**: Συμπτωματική θεραπεία ασθενών με βαριά ΧΑΠ (FEV1 <50% του αναμενόμενου φυσιολογικού) και με ιστορικό επαναλαμβανόμενων παροξύνσεων, με σημαντικά συμπτώματα παρά τη τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς διάρκειας. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Το Foster NEXThaler χορηγείται διά εισπνοής. **Άσθμα**: Η δοσολογία του Foster NEXThaler είναι εξατομικευμένη και θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όχι μόνο όταν ξεκινά η θεραπεία με προϊόντα συνδυασμού, αλλά επίσης και κατά τη ρύθμιση της δοσολογίας. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειαστεί έναν συνδυασμό δόσεων διαφορετικό από εκείνο που διατίθεται στη συσκευή εισπνοών συνδυασμού, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β_2-αγωνιστών και/ή κορτικοστεροειδών από ξεχωριστές συσκευές εισπνοών. Λόγω της μικρομερούς κατανομής των σωματιδίων του, απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας όταν ένας ασθενής αλλάζει από ένα σκεύασμα που δεν διαθέτει κατανομή μικρομερών σωματιδίων στο Foster NEXThaler κόνις για εισπνοή. Κατά την αλλαγή ασθενών από προηγούμενες θεραπείες, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της διπροπιονικής Βεκλομεθαζόνης για το Foster NEXThaler είναι μικρότερη από εκείνη των σκευασμάτων που περιέχουν διπροπιονική βεκλομεθαζόνη χωρίς μικρομερή διαμερισμό και πρέπει να προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες του κάθε ασθενούς. Εντούτοις, οι ασθενείς που μεταφέρονται από το Foster NEXThaler διάλυμα εισπνοή υπό πίεση στο Foster NEXThaler κόνις για εισπνοή, δεν χρειάζονται ρύθμιση της δοσολογίας. ***Δοσολογικές συστάσεις για ενηλίκους ηλικίας 18 ετών και άνω:*** Μία ή δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές την ημέρα. ***Δοσολογικές συστάσεις για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:*** **Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Foster NEXThaler σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά κάτω των 11 ετών. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σε εφήβους ηλικίας 12 - 17 ετών συνοψίζονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση ως προς τη δοσολογία.** Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον γιατρό, ώστε η δοσολογία του Foster NEXThaler να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση, με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Όταν διατηρείται ο έλεγχος των συμπτωμάτων με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να συμπεριλάβει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μόνον. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν το Foster NEXThaler κάθε μέρα ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. **ΧΑΠ**: Δοσολογικές συστάσεις για ενηλίκους ηλικίας 18 ετών και άνω: Δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως. ***Ειδικές ομάδες ασθενών:*** Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του Foster NEXThaler σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). ***Τρόπος χορήγησης:*** Το NEXThaler είναι συσκευή εισπνοών που ενεργοποιείται με την αναπνοή (breath operated inhaler). Οι ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό άσθμα και οι ασθενείς με ΧΑΠ φάνηκαν ικανοί να παράγουν επαρκή εισπνευστική ροή για να προκαλέσει την ορθή απελευθέρωση δόσης από τη συσκευή NEXThaler (βλ. παράγραφο 5.1). Η απόδοση του Foster NEXThaler είναι ανεξάρτητη του εύρους της εισπνευστικής ροής που αυτός ο πληθυσμός ασθενών μπορεί να επιτύχει μέσω της συσκευής εισπνοών. Η ορθή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών NEXThaler είναι απαραίτητη προκειμένου η θεραπεία να είναι επιτυχής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάζουν προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήστη και να ακολουθούν τις οδηγίες χρήσης, όπως δίνονται στο Φύλλο Οδηγιών. Για τη διευκόλυνση του συνταγογράφου αυτές οι οδηγίες παρέχονται στην παράγραφο 6.6. Όποτε είναι δυνατόν, οι ασθενείς θα πρέπει να στέκονται όρθιοι ή να κάθονται ευθυτενείς κατά την εισπνοή από τη συσκευή τους. Με τη συσκευή NEXThaler, η ορθή λήψη μιας δόσης για εισπνοή επιτυγχάνεται μόνο όταν το καπάκι ανοίξει εντελώς. Η διαδικασία ανοίγματος του καπακιού, εισπνοής και κλεισίματος του καπακιού κατά αυτή τη σειρά ενεργοποιεί το μηχανισμό του μετρητή των δόσεων. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να κλείνει το καπάκι εντελώς κάθε φορά. Ο αριθμός των δόσεων που εμφανίζεται στο παραθυράκι του μετρητή των δόσεων της συσκευής εισπνοών δεν μειώνεται με το κλείσιμο του καπακιού, εάν ο ασθενής δεν έχει εισπνεύσει διαμέσου της συσκευής εισπνοών. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να ανοίγει το καπάκι της συσκευής εισπνοών, μόνο όταν χρειάζεται. Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει ανοίξει την συσκευή εισπνοών, αλλά δεν έχει εισπνεύσει, και κλείσει το καπάκι, η δόση μεταφέρεται πίσω στον περιέκτη της κόνεως εντός της συσκευής εισπνοών. Η επόμενη δόση μπορεί να εισπνευστεί με ασφάλεια. Βέλτιστη κατανομή του φαρμάκου στον πνεύμονα επιτυγχάνεται εφόσον ο ασθενής εισπνεύσει γρήγορα και βαθιά διαμέσου της εισπνευστικής συσκευής. Συστήνεται ο ασθενής να κρατά την αναπνοή του για 5-10 δευτερόλεπτα πριν εκπνεύσει (ή για όσο είναι εφικτό με άνεση από τον ασθενή). Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η εκπνοή μέσα στη συσκευή NEXThaler, πριν ή μετά την εισπνοή της δόσης, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό θα επηρεάσει την απόδοσή της. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά από την εισπνοή (βλ. παράγραφο 4.4). **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαισθησία στη διπροπιονική Βεκλομεθαζόνη, στη διυδρική φουμαρική Φορμοτερόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Όταν πρόκειται να διακοπεί η θεραπεία, συνιστάται να ελαττώνεται σταδιακά η δοσολογία. Η θεραπεία δεν πρέπει να διακοπεί απότομα. Η αντιμετώπιση του άσθματος πρέπει κανονικά να ακολουθεί πρόγραμμα διαδοχικών βημάτων και η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και με εξετάσεις της πνευμονικής λειτουργίας. Εάν οι ασθενείς βρίσκουν τη θεραπεία μη αποτελεσματική, πρέπει να αναζητούν ιατρική φροντίδα. Η αυξανόμενη χρήση θεραπείας διάσωσης με βρογχοδιασταλτικά υποδηλώνει επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης και απαιτεί επαναξιολόγηση της αντιασθματικής θεραπείας. Η αιφνίδια και εξελισσόμενη επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για αυξημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είτε εισπνεόμενα είτε από του στόματος, ή αντιβιοτική θεραπεία εάν υπάρχει η υποψία λοίμωξης. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με Foster NEXThaler κατά τη διάρκεια μίας παρόξυνσης ή όταν εμφανίζουν σημαντική ή οξεία επιδείνωση του άσθματος. Σοβαρές σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και κρίσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Foster NEXThaler. Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή, εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Foster NEXThaler. Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να προκληθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού, του βήχα και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση. Αυτό πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Η θεραπεία με το Foster NEXThaler πρέπει να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογείται και να ξεκινά η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας εάν αυτό είναι απαραίτητο. Το FOSTER NEXThaler δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την έναρξη της αντιμετώπισης του άσθματος. Για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών κρίσεων, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να έχουν πάντοτε μαζί τους το βρογχοδιασταλτικό ταχείας έναρξης δράσης. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Foster NEXThaler καθημερινά σύμφωνα με τη συνταγογράφηση ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης του Foster NEXThaler. Η τακτική εξέταση των ασθενών καθώς η δοσολογία της θεραπείας μειώνεται είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Foster NEXThaler (βλέπε παράγραφο 4.2). Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με εισπνεόμενα από ότι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα, και πολύ σπάνια, μια σειρά ψυχολογικών ή σχετικών με τη συμπεριφορά επιδράσεων που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό να τιτλοποιείται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 16 ετών που λαμβάνουν με εισπνοές μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Στις καταστάσεις που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση συμπεριλαμβάνονται ο τραυματισμός, η χειρουργική επέμβαση, η λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία ελάττωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι συνήθως αόριστα και ενδέχεται να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένα επίπεδα συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα μπορούσε να εξεταστεί κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης. Οι ασθενείς που μεταφέρονται από θεραπεία με από του στόματος, σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να συνεχίσουν να διατρέχουν έναν κίνδυνο δυσλειτουργίας της επινεφριδιακής επάρκειας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έχρηζαν επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή υψηλών δόσεων κατά το παρελθόν ή είχαν λάβει παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης δυσλειτουργίας θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ' όψιν επί επειγουσών και εκλεκτικών καταστάσεων που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κορτικοστεροειδών. Ανάλογα με το βαθμό της επινεφριδιακής βλάβης ενδέχεται να απαιτηθεί η συμβουλή ενός ειδικού πριν τη διενέργεια εκλεκτικής διαδικασίας. Το Foster NEXThaler θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών. Το Foster NEXThaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και παρατήρηση ζωτικών σημείων) σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού και ταχυαρρυθμίες, ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, βαριά αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα. Προσοχή θα πρέπει επίσης να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή ύποπτη επιμήκυνση του διαστήματος QTc, είτε συγγενή είτε φαρμακοεπαγόμενη (QTc > 0,44 δευτερόλεπτα). Η φορμοτερόλη αυτή καθ' αυτή μπορεί να επάγει επιμήκυνση του διαστήματος QTc. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν το Foster NEXThaler χρησιμοποιείται από ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύτωμα και μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία. Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα της θεραπείας με β_2-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται επί εδάφους σοβαρού άσθματος, καθώς αυτή η δράση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από τη συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φάρμακα, τα οποία μπορεί να επάγουν υποκαλιαιμία, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, τα στεροειδή και τα διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5). Προσοχή συνιστάται επίσης επί εδάφους ασταθούς άσθματος όταν μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα βρογχοδιασταλτικά «διάσωσης». Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό σε τέτοιες περιπτώσεις. Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με διαβήτη. Εάν έχει προγραμματιστεί η χορήγηση αναισθησίας με αλογονωμένα αναισθητικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι το Foster NEXThaler δεν χορηγείται για 12 ώρες τουλάχιστον πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στοματοφαρυγγικής μυκητιασικής λοίμωξης και δυσφωνίας. Η λακτόζη περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος, που μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.** ***Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:*** Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε έναν εξαιρετικά ταχύ μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450. ***Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:*** Οι β-αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων) θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθματικούς ασθενείς. Εάν οι β-αποκλειστές χορηγηθούν για επιτακτικούς λόγους, η επίδραση της φορμοτερόλης θα μειωθεί ή θα απαλειφθεί. Η χρήση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να έχει αθροιστικές επιδράσεις, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη σύγχρονη συνταγογράφηση θεοφυλλίνης ή άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων με τη φορμοτερόλη. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, ορισμένα αντιισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη), αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Επί πλέον, η L-ντοπαμίνη, η L-θυροξίνη, η οξυτοκίνη και το οινόπνευμα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή ανεκτικότητα στα β_2-συμπαθητικομιμητικά. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη ενδέχεται να επισπεύσουν την εμφάνιση υπερτασικών αντιδράσεων. Υφίσταται ένας αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μία πιθανή υποκαλιαιμική επίδραση των β_2-αγωνιστών (βλ. παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία.** ***Γονιμότητα:*** Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο. Σε μελέτες πειραματόζωων με αρουραίους, η παρουσία της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε υψηλές δόσεις στο συνδυασμό συνδέθηκε με ελαττωμένη γονιμότητα του θηλυκού και εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). ***Εγκυμοσύνη:*** Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Foster NEXThaler σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες στα πειραματόζωα με τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατέδειξαν ενδείξεις τοξικότητας για την αναπαραγωγή και το έμβρυο μετά από υψηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3). Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που χορηγούνται σε κυοφορούντα ζώα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένου του λυκοστόματος και της επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Εξαιτίας των τοκολυτικών δράσεων των β2-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το τελευταίο διάστημα πριν από τον τοκετό. Η χρήση φορμοτερόλης δεν πρέπει να συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη (ασφαλέστερη) εδραιωμένη εναλλακτική. Η χορήγηση του Foster NEXThaler κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερισχύουν των δυνητικών κινδύνων. ***Θηλασμός:*** Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Foster NEXThaler κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στον άνθρωπο. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα σε ζώα, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη εκκρίνεται στο γάλα, όπως και τα άλλα κορτικοστεροειδή. Αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έχει ανιχνευθεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων. Η χορήγηση του Foster NEXThaler σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερισχύουν των δυνητικών κινδύνων. Θα πρέπει να παρθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Foster NEXThaler, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.** Το Foster NEXThaler προκαλεί μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Η πλέον συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο τρόμος. Σε μια κλινική μελέτη 12 εβδομάδων με Foster NEXThaler, ο τρόμος παρατηρήθηκε μόνον με την υψηλότερη δοσολογία (2 εισπνοές δις ημερησίως), εμφανίστηκε συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και ήταν ήπιας έντασης. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη μελέτη λόγω του τρόμου. Εμπειρία από Κλινικές Μελέτες σε ασθενείς με άσθμα: Η ασφάλεια του Foster NEXThaler αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έναντι δραστικής ουσίας και έναντι εικονικού φαρμάκου, στις οποίες εκτέθηκαν στο φάρμακο 719 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, με άσθμα ποικίλης σοβαρότητας. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον πιο κάτω πίνακα αφορά ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βασίζεται στα ευρήματα ασφαλείας δύο κεντρικών κλινικών μελετών, όπου το Foster NEXThaler χορηγήθηκε σε δόσεις που συνιστώνται σε αυτή την ΠΧΠ για περίοδο 8-12 εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν ψυχιατρικές διαταραχές στις κλινικές δοκιμές με Foster NEXThaler αλλά περιλαμβάνονται στον πίνακα ως πιθανή επίδραση της κατηγορίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φορμοτερόλη που χορηγούνται ως σταθερός συνδυασμός (Foster NEXThaler) παρατίθενται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ Συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 και <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000) και Πολύ Σπάνιες (≤1/10.000), Μη Γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). **Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις.** Ρινοφαρυγγίτιδα: *Όχι συχνή*. Καντιντίαση του στόματος: *Όχι συχνή*. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Υπερτριγλυκεριδαιμία: *Όχι συχνή*. **Ψυχιατρικές διαταραχές.** Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη επιθετικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά (πρωτίστως στα παιδιά): *Μη Γνωστή Συχνότητα*. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Τρόμος: *Συχνή*. Κεφαλαλγία: *Όχι συχνή*. **Καρδιακές διαταραχές.** Ταχυκαρδία: *Όχι συχνή*. Κολπική βραδυκαρδία: *Όχι συχνή*. Στηθάγχη: *Όχι συχνή*. Ισχαιμία μυοκαρδίου: *Όχι συχνή*. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου.** Ερεθισμός του λαιμού, παροξύνσεις του άσθματος: *Όχι συχνή*. Δύσπνοια: *Όχι συχνή*. Στοματοφαρυγγικό άλγος: *Όχι συχνή*. Δυσφωνία: *Όχι συχνή*. Βήχας: *Όχι συχνή*. **Γαστρεντερικές διαταραχές.** Ναυτία: *Όχι συχνή*. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Κόπωση: *Όχι συχνή*. Ευερεθιστότητα: *Όχι συχνή*. **Παρακλινικές εξετάσεις.** Ηλεκτροκαρδιογράφημα με επιμήκυνση του διαστήματος QT: *Όχι συχνή*. Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων μειωμένη: *Όχι συχνή*. Κορτιζόλη αίματος μειωμένη: *Όχι συχνή*. Αυξημένο κάλιο στο αίμα: *Όχι συχνή*. Γλυκόζη αίματος αυξημένη: *Όχι συχνή*. Ηλεκτροκαρδιογράφημα με πτωχή πρόοδο του επάρματος-R: *Όχι συχνή*. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, εκείνες που τυπικά συνδέονται με τη φορμοτερόλη είναι: τρόμος, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, κολπική βραδυκαρδία, στηθάγχη, ισχαιμία μυοκαρδίου, επιμήκυνση του διαστήματος QT. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, αυτές που τυπικά συνδέονται με τη χορήγηση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι: ρινοφαρυγγίτιδα, καντιντίαση του στόματος, δυσφωνία, ερεθισμός του λαιμού, ευερεθιστότητα, μειωμένη ελεύθερη κορτιζόλη στα ούρα, μειωμένη κορτιζόλη στο αίμα, αυξημένη γλυκόζη στο αίμα. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν κατά την κλινική εμπειρία με το Foster NEXThaler, αλλά τυπικά συνδέονται με την εισπνεόμενη χορήγηση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις του στόματος και πνευμονία. Διαταραχές της γεύσης έχουν αναφερθεί περιστασιακά κατά τη διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Βλέπε παράγραφο 4.4 για τα μέτρα που ελαχιστοποιούν την εμφάνιση των στοματικών μυκητιασικών λοιμώξεων, της καντιντίασης του στόματος και της δυσφωνίας. Οι συστηματικές δράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. διπροπιονική βεκλομεθαζόνη) μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν το σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν κατά τη κλινική εμπειρία με θεραπευτικές δόσεις Foster NEXThaler αλλά τυπικά συνδέονται με τη χορήγηση των β_2-αγωνιστών όπως η φορμοτερόλη είναι αίσθημα παλμών, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυαρρυθμία δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία και αύξηση/ελάττωση της πίεσης του αίματος. Αϋπνία, ζάλη, ανησυχία και άγχος έχουν αναφερθεί περιστασιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενη φορμοτερόλη. Η φορμοτερόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει, μυϊκές κράμπες, μυαλγία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που συμπεριλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, κνησμό, ερύθημα και οίδημα των οφθαλμών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα (αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί. Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί μετά τη χορήγηση της δόσης παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού, του βήχα και της δύσπνοιας (βλέπε παράγραφο 4.4). ***Παιδιατρικός πληθυσμός:*** Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την ασφάλεια του Foster NEXThaler σε παιδιά ηλικίας μέχρι 11 ετών. Σε εφήβους μεταξύ 12 και 17 ετών υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους, 162 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα έλαβαν Foster NEXThaler ή την αντίστοιχη φαρμακοτεχνική μορφή του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση, 1 ή 2 εισπνοές δύο φορές ημερησίως. Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο δεν ήταν διαφορετική στους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς προς τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Fax: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr), για την Ελλάδα. **4.9 Υπερδοσολογία** Η υψηλότερη συνιστώμενη δόση του Foster NEXThaler σε μια εφ άπαξ χορήγηση είναι 2 εισπνοές. Τέσσερις αθροιστικές εισπνεόμενες δόσεις του Foster NEXThaler (συνολικά 400 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 24 μικρογραμμάρια φορμοτερόλης χορηγούμενα εφάπαξ) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν προκάλεσαν μη φυσιολογικές σχετικές κλινικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Εισπνεόμενες δόσεις έως και δώδεκα αθροιστικών ψεκασμών της φαρμακοτεχνικής μορφής του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση (συνολικά 1200 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 72 μικρογραμμάρια φορμοτερόλης) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν προκάλεσαν μη φυσιολογικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπερβολικές δόσεις φορμοτερόλης ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδράσεις που είναι χαρακτηριστικές για τους β_2-αδρενεργικούς αγωνιστές: ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φορμοτερόλη, ενδείκνυται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, καθώς η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό. Η οξεία εισπνοή δόσεων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Η περίπτωση αυτή δεν απαιτεί επείγουσα δράση καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία επανέρχεται εντός ολίγων ημερών, όπως επιβεβαιώνεται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος. Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής επάρκειας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος. Μεμονωμένες δόσεις χορηγούμενες με το Foster NEXThaler, πολύ υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση, έως και 800 μικρογραμμάρια διπροπιονικής Βεκλομεθαζόνης και 48 μικρογραμμάρια Φορμοτερόλης, είναι γενικά ασφαλείς και καλώς ανεκτές.
6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων Μονοϋδρική Λακτόζη (η οποία περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος) στεατικό Μαγνήσιο. **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα της θήκης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 6 μήνες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Διατηρείται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Η συσκευή εισπνοών να αφαιρείται από τη θήκη αλουμινίου μόνον αμέσως πριν την πρώτη χρήση. Πριν από το πρώτο άνοιγμα της θήκης: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρειάζεται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας κατά την διατήρηση του. Μετά από το πρώτο άνοιγμα της θήκης: Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κάθε κουτί περιέχει 1, 2 ή 3 συσκευές εισπνοών NEXThaler, οι οποίες περιέχουν 1.50 g κόνεως για εισπνοή και παρέχουν 120 δόσεις έκαστη. Κάθε συσκευή εισπνοών περιέχεται σε μία θερμικά σφραγισμένη προστατευτική θήκη (συσκευασία αλουμινίου) από PET/Al/PE (Πολυαιθυλένιο τερεφθαλικό/Αλουμίνιο/Πολυαιθυλένιο) ή από PA/Al/PE (Πολυαμίδιο/Αλουμίνιο/Πολυαιθυλένιο). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Το Foster NEXThaler είναι μια συσκευή εισπνοών πολλαπλών δόσεων. Η συσκευή αποτελείται από ένα κύριο κέλυφος, που φέρει παραθυράκι με μετρητή του αριθμού των δόσεων που έχουν απομείνει, και κλείνει με ένα καπάκι. Όταν ανοίξει το καπάκι, το οποίο κινητοποιεί επίσης το μηχανισμό του μετρητή των δόσεων, αποκαλύπτεται ένα επιστόμιο, διαμέσου του οποίου εισπνέεται το φάρμακο. Το κέλυφος και το επιστόμιο είναι κατασκευασμένα από ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρένιο και το κάλυμμα είναι κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός.** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Οδηγίες για τη χρήση της συσκευής εισπνοών NEXThaler παρέχονται παρακάτω προς όφελος των επαγγελματιών υγείας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ:** CHIESI HELLAS ΑΕΒΕ, Κ. Καραμανλή 89, 15125 Μαρούσι, Ελλάδα.
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 35120/14/29-08-2016
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 11-6-2014
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 29-08-2016
Λιανική Τιμή: 41,42 €

DARZALEX
daratumumab
concentrate for solution for infusion

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).
Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).
Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινέζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.
Έκδοχα με γνωστή δράση:
Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα.

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Το διάλυμα είναι άχρωμο προς κίτρινο.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
Θεραπευτικές ενδείξεις
Το DARZALEX ενδείκνυται:
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα προτεασόματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

Αντενδείξεις
Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) έχουν αναφερθεί περίπου στο ήμισυ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Παρακολουθήστε αυτούς τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και της περιόδου μετά την έγχυση.
Η πλειοψηφία των IRR παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη έγχυση. Τέσσερα τοις εκατό του συνόλου των ασθενών εμφάνισαν IRR σε περισσότερες από μία εγχύσεις. Παρουσιάστηκαν σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, υποξίας, δύσπνοιας, υπέρτασης, οιδήματος λάρυγγα και πνευμονικού οιδήματος. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, ρίγη, έμετο και ναυτία.Λιγότερο συχνά συμπτώματα ήταν συριγμός, αλλεργική ρινίτιδα, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, κνησμός και υπόταση (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες).
Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRR πριν από τη θεραπεία με DARZALEX. Η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται για IRR οποιασδήποτε βαρύτητας. Πρέπει να ξεκινήσει ιατρική αντιμετώπιση/υποστηρικτική θεραπεία για IRR, όπως απαιτείται. Κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης.
Για τη μείωση του κινδύνου όψιμου τύπου IRR, από στόματος κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετά τις εγχύσεις του DARZALEX. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση (π.χ., εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά) για ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών, εφόσον εμφανιστούν.
Η θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά στην περίπτωση εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή IRR.
Ουδετεροπενία / Θρομβοπενία
Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες).
Παρακολουθείτε περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας τη γενική αίματος, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Παρακολουθείτε τους ασθενείς με ουδετεροπενία για σημεία λοίμωξης. Καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX μπορεί να απαιτηθεί προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.
Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (Έμμεση Δοκιμασία Coombs)
Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.
Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.
Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης. Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.
Επίδραση στον προσδιορισμό της Πλήρους Ανταπόκρισης
Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάππα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M-πρωτεΐνης. Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανός της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάππα.
Έκδοχα
Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες
Περίληψη του προφίλ ασφάλειας
Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφουν παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο DARZALEX (16mg/kg) 820 ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων 526 ασθενών από δύο Φάσης III μελετών ελεγχόμενων με ενεργό παράγοντα που έλαβαν DARZALEX σε συνδυασμό είτε με λεναλιδομίδη (DRd; n = 283; Μελέτη MMY3003) είτε με βορτεζομίμη (DVd; n = 243; Μελέτη MMY3004) και πέντε ανοιχτού σχεδιασμού κλινικές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX είτε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη (DPd; n = 103), σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη (n = 35) ή ως μονοθεραπεία (n = 156).
Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (>20%) σε μεμονομένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση,κόπωση, ναυτία, διάρροια, μυικοί σπασμοί, πυρεξία, βήχας, δύσπνοια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, αναφέρθηκαν συχνά περιφερικό οίδημα και περιφερική αισθητική νευροπάθεια. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, πυρεξία, διάρροια, κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενέργειών
Ο πίνακας 4 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν DARZALEX.
Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία[a]	Πολύ συχνές	16	10
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος[a]		52	5
	Γρίππη	Συχνές	5	1*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	44	37
	Θρομβοπενία		37	23
	Αναιμία		31	16
	Λεμφοπενία		10	8
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	20	2*
	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	13	< 1*
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	3	1
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας[a]	Πολύ συχνές	31	< 1*
	Δύσπνοια[a]		22	3
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές	34	4
	Ναυτία		22	1*
	Έμετος		15	1*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυικοί σπασμοί	Πολύ συχνές	18	< 1*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	34	5
	Πυρεξία		20	1*
	Περιφερικό οίδημα[a]		19	1*
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[#]	Πολύ συχνές	48	6*

[a] Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων
* Καμία βαθμού 4
[#] Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση, βλέπε παρακάτω

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
Σε κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού: N=820) η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων οποιουδήποτε βαθμού ήταν 46% στην πρώτη έγχυση του DARZALEX, 2% στη δεύτερη έγχυση και 3% στις επόμενες εγχύσεις. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχαν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Βαθμού 3 στη δεύτερη ή στις επόμενες εγχύσεις.
Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη μίας αντίδρασης ήταν 1,4 ώρες (εύρος: 0,02 έως 72,8 ώρες). Η επίπτωση διακοπών της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 42%. Η διάμεση διάρκεια της έγχυσης για την 1η, 2η και επόμενες εγχύσεις ήταν 7, 4, 3 και 3,5 ώρες αντίστοιχα.
Σοβαρές (Βαθμού 3) σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιελάμβαναν βρογχόσπασμο, δύσπνοια, οίδημα λάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, υποξία και υπέρταση. Άλλες σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις (οποιουδήποτε Βαθμού, ≥ 5%) ήταν ρινική συμφόρηση, βήχας, ρίγη, ερεθισμός του λαιμού, έμετος και ναυτία.
Λοιμώξεις
Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX, αναφέρθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 με τους συνδυασμούς του DARZALEX και τις υποκείμενες θεραπείες (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη στις μελέτες. Διακοπές από τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 2% έως 5% των ασθενών. Θάνατος λόγω λοιμώξεων αναφέρθηκε στο 0,8 έως 2% των ασθενών στις μελέτες, κυρίως λόγω πνευμονίας και σηψαιμίας.
Αιμόλυση
Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.
Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ.: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
28 Απριλίου 2017
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
Πυκνό διάλυμα για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 100mg/5 ml	BT x 1 VIAL x 5 ml	426€
Πυκνό διάλυμα για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 400mg/20 ml	BT x 1 VIAL x 20 ml	1.698,53 €

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

Tecfidera
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Tecfidera 120 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκιο Πράσινα και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκιο Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. Δοσολογία Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). *Ηλικιωμένοι* Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία* Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. Τρόπος χορήγησης Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λευκοκυττάρων < 0,5x10⁹/l, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για περισσότερο από έξι μήνες. Μαγνητική τομογραφία Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναστείλατε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Ερυθρίαση Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμβάματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). Λοιμώξεις Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <0,5x10⁹/l με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανατρέξτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(εων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίασης σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπισή της ερυθρίασης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχορήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αραιωμένων, ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. Παιδιατρικός πληθυσμός Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση ≥10%) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβάματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση >1%) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβάματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 ανθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 ανθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**	**Κατηγορία συχνότητας**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων *Ερυθρίαση* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβάματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμβάματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβάματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμβάματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερα από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). *Γαστρεντερικές* Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). *Ηπατικές τρανσαμινάσες* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινάσες <3 φορές από τα ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. *Νεφρικές* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συναλική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτείνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). *Αιματολογικές* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5x10^9/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10^9/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8x10^9/l ή <0,5x10^9/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. *Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστά μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω 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, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002 , EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 11/2016 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 **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 825,83€

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Xoterna Breezhaler 85 μικρογραμμάρια /43 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε καψάκιο περιέχει 143 μg μηλεϊνικής ινδακατερόλης ισοδύναμη με 110 μg ινδακατερόλης και 63 μg βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 50 μg γλυκοπυρρονίου. Κάθε παρεχόμενη δόση (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοής) περιέχει 110 μg μηλεϊνικής ινδακατερόλης ισοδύναμη με 85 μg ινδακατερόλης και 54 μg βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 43 μg γλυκοπυρρονίου. Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 23.5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις για εισπνοή (σκληρό καψάκιο). Καψάκια με διαφανές κίτρινο καπάκι και φυσικό διαφανές σώμα που περιέχουν μία λευκή έως σχεδόν λευκή κόνη, με τον κωδικό προϊόντος «IGP110.50» τυπωμένο με μπλε χρώμα κάτω από δύο μπλε ράβδους στο σώμα και το λογότυπο της εταιρείας (ⁱ) τυπωμένο με μαύρο χρώμα πάνω στο καπάκι. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Xoterna Breezhaler ενδείκνυται ως μια βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση είναι η εισπνοή του περιεχομένου ενός καψακίου άπαξ ημερησίως, με χρήση της συσκευής εισπνοής Xoterna Breezhaler. Το Xoterna Breezhaler συστήνεται να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα. Αν παραλληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να μη λαμβάνουν περισσότερες από μία δόση την ημέρα. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένος πληθυσμός* Το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την χρήση του Xoterna Breezhaler σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Xoterna Breezhaler στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) στην ένδειξη ΧΑΠ. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xoterna Breezhaler σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Μόνο για χρήση διά εισπνοής. Τα καψάκια δεν πρέπει να καταπίνονται. Τα καψάκια πρέπει να χορηγούνται μόνο με χρήση της συσκευής εισπνοής Xoterna Breezhaler (βλ. παράγραφο 6.6). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες για το σωστό τρόπο χορήγησης του προϊόντος. Ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν βελτίωση στην αναπνοή θα πρέπει να ερωτηθούν εάν καταπίνουν το φάρμακο αντί να το εισπνέουν. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το Xoterna Breezhaler δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους μακράς δράσης β-αδρενεργικούς αγωνιστές ή μακράς δράσης μουσκαρινικούς ανταγωνιστές, δηλαδή παράγοντες που ανήκουν στις φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες στις οποίες ανήκουν και τα συστατικά του Xoterna Breezhaler (βλέπε παράγραφο 4.5). Άσθμα Το *Xoterna Breezhaler* δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για αυτή την ένδειξη. Οι μακράς δράσης β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με το άσθμα, περιλαμβανομένων θανάτων σχετικών με το άσθμα, όταν χορηγούνται για το άσθμα. Δεν ενδείκνυται για χρήση σε οξείες καταστάσεις Το Xoterna Breezhaler δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου. Υπερευαισθησία Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά την χορήγηση της ινδακατερόλης ή του γλυκοπυρρονίου, τα οποία είναι συστατικά του Xoterna Breezhaler. Εάν εμφανισθούν σημεία που να υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, συγκεκριμένα, αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή και την κατάποση, διόγκωση της γλώσσας, των χειλέων και του προσώπου), κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία. Παράδοξος βρογχόσπασμος Όπως και με άλλη θεραπεία εισπνοής, η χορήγηση του Xoterna Breezhaler μπορεί να προκαλέσει παράδοξο βρογχόσπασμο ο οποίος ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν παρουσιαστεί αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία. Αντιχολινεργικές επιδράσεις που σχετίζονται με το γλυκοπυρρόνιο *Γλαύκωμα κλειστής γωνίας* Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και, ως εκ τούτου, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας και να ενημερώνονται για να διακόπτουν τη χρήση του Xoterna Breezhaler σε περίπτωση που εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα. *Κατακράτηση ούρων* Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με κατακράτηση ούρων και, ως εκ τούτου, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία Μέτρια μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης ($AUC_{[0-\infty]}$) στο γλυκοπυρρόνιο έως 1,4 φορές παρατηρήθηκε σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης κάτω των 30 ml/min/1,73 m^2), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Καρδιαγγειακές επιδράσεις Το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές (στεφανιαία νόσος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες, υπέρταση). Οι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να παράγουν κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή επίδραση σε ορισμένους ασθενείς, όπως μετράται με αυξήσεις του σφυγμού, της αρτηριακής πίεσης ή/και συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που παρουσιαστούν τέτοιες επιδράσεις με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές παράγουν ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλαγές, όπως επιπεδοποίηση του επάρματος Τ, παράταση του διαστήματος QT και καταστολή του τμήματος ST, παρά το ότι η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστη. Επομένως, οι μακράς δράσης β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή εικαζόμενη παράταση του διαστήματος QT ή που κάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το διάστημα QT. Ασθενείς με ασταθή ισχαιμική καρδιακή νόσο, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρρυθμία (εξαιρουμένης της χρόνιας σταθερής κολπικής μαρμαρυγής), ιστορικό επιμήκους συνδρόμου QT ή των οποίων το QTc (μέθοδος Fridericia) υπέστη επιμήκυνση (>450 ms) είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές δοκιμές, και επομένως δεν υπάρχει εμπειρία σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Υποκαλιαιμία Οι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να παράγουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η οποία έχει τη δυνατότητα να παράγει ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η μείωση του καλίου ορού είναι συνήθως παροδική και δεν απαιτείται συμπλήρωμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί από υποξία και συγχορηγούμενη θεραπεία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε καρδιακές αρρυθμίες (βλ. παράγραφο 4.5). Κλινικά σημαντικές επιδράσεις υποκαλιαιμίας δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με Xoterna Breezhaler στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση (βλ. παράγραφο 5.1). Υπεργλυκαιμία Εισπνοή υψηλών δόσεων β_2-αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να παράγει αυξήσεις της γλυκόζης πλάσματος. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Xoterna Breezhaler, η γλυκόζη πλάσματος θα πρέπει να παρακολουθείται πιο στενά σε διαβητικούς ασθενείς. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων κλινικών μελετών, κλινικά αξιοσημείωτες μεταβολές της γλυκόζης αίματος ήταν γενικά συχνότερες σε ασθενείς με Xoterna Breezhaler στη συνιστώμενη δόση (4.9%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (2.7%). Το Xoterna Breezhaler δεν έχει ερευνηθεί σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη. Γενικές διαταραχές Το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές σπασμών ή θυρεοτοξίκωση και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασυνήθιστη ανταπόκριση σε β_2-αδρενεργικούς αγωνιστές. Έκδοχα Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος εισπνεόμενης ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου, σε συνθήκες σταθερής κατάστασης και για τα δύο συστατικά, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική κανονές εκ των δύο συστατικών. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με το Xoterna Breezhaler. Οι πληροφορίες αναφορικά με την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων βασίζονται στην πιθανότητα αλληλεπιδράσεων καθενός από τα δύο συστατικά του. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση *Αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων* Οι αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση των β_2-αδρενεργικών αγωνιστών. Επομένως, το Xoterna Breezhaler δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων (συμπεριλαμβάνονται οφθαλμικές σταγόνες), εκτός εάν υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τη χρήση τους. Όταν απαιτείται, θα πρέπει να προτιμώνται καρδιοεκλεκτικοί αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, παρά το ότι θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. *Αντιχολινεργικά* Η συγχορήγηση του Xoterna Breezhaler με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν έχει μελετηθεί και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). *Συμπαθομιμητικοί παράγοντες* Η παράλληλη χορήγηση λοιπών συμπαθομιμητικών παραγόντων (μειονομένα ή ως μέρος συνδυασμένης θεραπείας) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ινδακατερόλης (βλ. παράγραφο 4.4). Απαιτείται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση *Θεραπεία για την υποκαλιαιμία* Η παράλληλη θεραπεία για υποκαλιαιμία με παράγωγα μεθυλοξανθίνης, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να ενισχύσει την πιθανή υποκαλιαιμική δράση των β_2-αδρενεργικών αγωνιστών, επομένως πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Να λαμβάνεται υπόψη κατά την ταυτόχρονη χρήση *Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στα μεταβολισμό και μεταφορείς* Αναστολή των βασικών παραγόντων που συντελούν στην κάθαρση ινδακατερόλης, του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) αυξάνει τη συστηματική έκθεση σε ινδακατερόλη μέχρι δύο φορές. Το μέγεθος των αυξήσεων της έκθεσης λόγω αλληλεπιδράσεων δεν θέτει τυχόν θέματα ασφάλειας δεδομένης της εμπειρίας ασφάλειας της θεραπείας με ινδακατερόλη σε κλινικές μελέτες μέχρι ενός έτους σε δόσεις μέχρι δύο φορές τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ινδακατερόλης. *Σιμετιδίνη ή άλλοι αναστολείς της μεταφοράς των οργανικών κατιόντων* Σε μία κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η σιμετιδίνη, ένας αναστολέας της μεταφοράς οργανικών κατιόντων που θεωρείται ότι συντελεί στη νεφρική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου, αύξησε την ολική έκθεση (AUC) του γλυκοπυρρονίου κατά 22% και μείωσε τη νεφρική κάθαρση κατά 23%. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το γλυκοπυρρόνιο χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη ή άλλους αναστολείς της μεταφοράς των οργανικών κατιόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν διατίθενται τα δεδομένα από τη χρήση του Xoterna Breezhaler στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ινδακατερόλη μπορεί να αναστείλει τον τοκετό λόγω χαλαρωτικής δράσης στον λείο μυ της μήτρας. Επομένως, το Xoterna Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν η ινδακατερόλη, το γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα έδειξαν απέκκριση της ινδακατερόλης, του γλυκοπυρρονίου και των μεταβολιτών τους στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Η χρήση του Xoterna Breezhaler από γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη γυναίκα είναι μεγαλύτερο από το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3). Γονιμότητα Μελέτες αναπαραγωγής και άλλα δεδομένα σε ζώα δεν υποδεικνύουν ανησυχία σχετικά με τη γονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, η παρουσία ζάλης πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Η παρουσίαση του προφίλ ασφάλειας βασίζεται στην εμπειρία με το Xoterna Breezhaler και τα επιμέρους συστατικά. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Η εμπειρία για την ασφάλεια με το Xoterna Breezhaler προέρχεται από την έκθεση στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση για διάστημα έως 15 μηνών. Το Xoterna Breezhaler παρουσίασε παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με εκείνες των επιμέρους συστατικών. Καθώς περιέχει ινδακατερόλη και γλυκοπυρρόνιο, στο συνδυασμό μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε επιμέρους συστατικό. Το προφίλ ασφάλειας χαρακτηρίζεται από τα τυπικά αντιχολινεργικά και β-αδρενεργικά συμπτώματα που σχετίζονται με τα επιμέρους συστατικά του συνδυασμού. Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το προϊόν (τουλάχιστον 3% των ασθενών για το Xoterna Breezhaler και επίσης μεγαλύτερο από ότι για το εικονικό φάρμακο) ήταν ο βήχας, η ρινοφαρυγγίτιδα και η κεφαλαλγία. Περιληπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία παρατίθενται κατά κατηγορία συστήματος οργάνων σύμφωνα με το MedDRA (Πίνακας 1). Μέσα σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές
Ουρολοίμωξη	Συχνές
Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές
Ρινίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία	Συχνές
Αγγειοοίδημα[2]	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Βήχας	Συχνές
Στοματοφαρυγγικό άλγος περιλαμβανομένου ερεθισμού του λαιμού	Συχνές
Παράδοξος βρογχόσπασμος	Όχι συχνές
Δυσφωνία[2]	Όχι συχνές
Επίσταξη	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Δυσπεψία	Συχνές
Τερηδόνα των οδόντων	Συχνές
Γαστρεντερίτιδα	Όχι συχνές
Ξηροστομία	Όχι συχνές

Υπεγλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Αϋπνία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	Συχνές
Κεφαλαλγία	Συχνές
Παραισθησία	Σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	
Γλαύκωμα[1]	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	Όχι συχνές
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνές
Ταχυκαρδία	Όχι συχνές
Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Κνησμός/εξάνθημα[2]	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μυοσκελετικός πόνος	Όχι συχνές
Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές
Μυαλγία	Όχι συχνές
Άλγος στα άνω και κάτω άκρα	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Απόφραξη ουροδόχου κύστης και κατακράτηση ούρων	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πυρεξία[1]	Συχνές
Θωρακικό άλγος	Συχνές
Οίδημα περιφερικό	Όχι συχνές
Κόπωση[2]	Όχι συχνές

[1] Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε με το Xoterna Breezhaler αλλά όχι με τα επιμέρους συστατικά. [2] Αναφορές που ελήφθησαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι συχνότητες υπολογίστηκαν, ωστόσο, με βάση τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Ο βήχας ήταν συχνός, αλλά συνήθως ήπιας έντασης. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχουν πληροφορίες αναφορικά με κλινικά σχετική υπερδοσολογία με το Xoterna Breezhaler. Υπερδοσολογία πιθανόν να οδηγήσει σε υπερβολικές επιδράσεις τυπικές των β_2-αδρενεργικών διεγερτικών παραγόντων, δηλ. ταχυκαρδία, τρόμος, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, υπνηλία, κοιλιακές αρρυθμίες, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία και υπεγλυκαιμία ή πιθανόν να προκαλέσει αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (προκαλώντας άλγος, διαταραχές της όρασης ή ερυθρότητα οφθαλμού), επίμονη δυσκοιλιότητα ή δυσκολίες στην ούρηση. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται. Για την θεραπεία των β_2-αδρενεργικών επιδράσεων, μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β αποκλειστών, αλλά μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού και με εξαιρετική προσοχή, εφόσον η χρήση αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για ασθένειες απόφραξης αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03AL04 Μηχανισμός δράσης *Xoterna Breezhaler* Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου με το Xoterna Breezhaler, παρέχεται πρόσθετη αποτελεσματικότητα λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης των επιμέρους συστατικών, οι οποίοι στοχεύουν σε διαφορετικούς υποδοχείς και οδούς προκειμένου να επιτευχθεί χάλαση του λείου μυός. Λόγω της διαφορετικής πυκνότητας των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων και των M3-υποδοχέων στις κεντρικές έναντι των περιφερικών οδών, οι β_2-αγωνιστές θα πρέπει να είναι πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά τη χάλαση των περιφερικών αεραγωγών, ενώ μία αντιχολινεργική ένωση μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στους κεντρικούς αεραγωγούς. Ως εκ τούτου, για βρογχοδιαστολή τόσο των περιφερικών όσο και των κεντρικών αεραγωγών του ανθρώπινου πνεύμονα, μπορεί να είναι επωφελής ένας συνδυασμός β_2-αδρενεργικού αγωνιστή και μουσκαρινικού αγωνιστή. *Ινδακατερόλη* Η ινδακατερόλη είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων για άπαξ ημερησίως χορήγηση. Οι φαρμακολογικές δράσεις των αγωνιστών των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ινδακατερόλης, μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενυλικής κυκλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική-3', 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (κυκλικό AMP). Αυξημένα επίπεδα κυκλικής AMP προκαλούν χαλάρωση του βρογχικού λείου μυός. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ινδακατερόλη, παρουσιάζει πολλαπλώς μεγαλύτερη αγωνιστική δράση στους β_2-υποδοχείς σε σχέση με τους β_1 και β_3-υποδοχείς. Κατά την εισπνοή, η ινδακατερόλη δρα τοπικά στον πνεύμονα ως βρογχοδιασταλτικό. Η ινδακατερόλη είναι μερικός αγωνιστής στον ανθρώπινο β_2-αδρενεργικό υποδοχέα με νανομοριακή δραστικότητα. Παρά το ότι οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι αδρενεργικοί υποδοχείς στον βρογχικό λείο μυ και οι β_1- αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς στην ανθρώπινη καρδιά, υπάρχουν ακόμη β_2-αδρενεργικοί υποδοχείς στην ανθρώπινη καρδιά, οι οποίοι αποτελούν το 10-50% των συνολικών αδρενεργικών υποδοχέων. Η παρουσία τους στην καρδιά αυξάνει την πιθανότητα ότι ακόμη και άκρως εκλεκτικοί β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να έχουν επιδράσεις στην καρδιά. *Γλυκοπυρρώνιο* Το γλυκοπυρρόνιο είναι ένας εισπνεόμενος μακράς δράσης ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα (αντιχολινεργικό) για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Τα παρασυμπαθητικά νεύρα είναι η κύρια βρογχοσυσταλτική νευρική οδός στους αεραγωγούς, και ο χολινεργικός τόνος αποτελεί το βασικό αναστρέψιμο στοιχείο της απόφραξης της ροής του αέρα στη ΧΑΠ. Το γλυκοπυρρόνιο δρα αναστέλλοντας τη βρογχοσυσταλτική δράση της ακετυλοχολίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, κι επομένως διαστέλλει τους αεραγωγούς. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα. Η εκλεκτικότητα για τους ανθρώπινους υποδοχείς M3 έχει καταδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή για τους ανθρώπινους υποδοχείς M2 χρησιμοποιώντας μελέτες πρόσδεσης ραδιοσημασμένου μορίου. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Ο συνδυασμός ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου στο Xoterna Breezhaler επέδειξε ταχεία έναρξη δράσης, εντός 5 λεπτών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η επίδραση παραμένει σταθερή καθ' όλο το 24-ωρο μεσοδιάστημα των δόσεων. Η μέση βρογχοδιασταλτική δράση που διαπιστώθηκε με διαδοχικές μετρήσεις του FEV_1 σε διάστημα 24 ωρών ήταν 320 ml μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας. Η επίδραση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για το Xoterna Breezhaler, σε σύγκριση με την ινδακατερόλη, το γλυκοπυρρόνιο ή το τιοτρόπιο μεμονωμένα (διαφορά 110 ml, για κάθε σύγκριση). Δεν υπήρξαν ενδείξεις ταχείας ανοσοποίησης στην επίδραση του Xoterna Breezhaler με την πάροδο του χρόνου κατά τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τα επιμέρους συστατικά του ως μονοθεραπείες. *Επίδραση στον καρδιακό ρυθμό* Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό σε υγιείς εθελοντές διερευνήθηκαν μετά από εφάπαξ δόση 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση Xoterna Breezhaler χορηγούμενη σε τέσσερα βήματα ανά μία ώρα και συγκρίθηκαν με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου, της ινδακατερόλης, του γλυκοπυρρονίου και της σαλμετερόλης. Η μεγαλύτερη χρονικά αντιστοιχισμένη αύξηση στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν +5,69 bpm (90% CI [2,71, 8,66]), και η μεγαλύτερη μείωση ήταν -2,51 bpm (90% CI [-5,48, 0,47]). Συνολικά, η επίδραση στον καρδιακό ρυθμό με την πάροδο του χρόνου δεν έδειξε σταθερή φαρμακοδυναμική επίδραση του Xoterna Breezhaler. Διερευνήθηκε ο καρδιακός ρυθμός σε ασθενείς με ΧΑΠ σε υπερθεραπευτικά επίπεδα δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στο μέσο καρδιακό ρυθμό σε διάστημα 24 ωρών καθώς και στον καρδιακό ρυθμό που αξιολογήθηκε μετά από 30 λεπτά, 4 ώρες και 24 ώρες. *Διάστημα QT* Με βάση τα όσα είναι γνωστά, τα συστατικά του Xoterna Breezhaler δεν έχουν τη δυνατότητα να παρατείνουν το διάστημα QT σε κλινικά επίπεδα δόσεων. Μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT (TQT) σε υγιείς εθελοντές με υψηλές δόσεις εισπνεόμενης ινδακατερόλης (έως και διπλάσια δόση από τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση) δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QT. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε παράταση του QT με το γλυκοπυρρόνιο σε μία μελέτη TQT μετά από εισπνεόμενη δόση 8 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Οι επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στο διάστημα QTc διερευνήθηκαν σε υγιείς εθελοντές μετά από εισπνοή Xoterna Breezhaler σε δόση έως και 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση χορηγούμενη σε τέσσερα δοσολογικά βήματα ανά μία ώρα. Η μεγαλύτερη χρονικά αντιστοιχισμένη διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), και η μεγαλύτερη χρονικά σε αντιστοιχία μείωση ήταν -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), υποδεικνύοντας ότι το Xoterna Breezhaler δεν είχε σημαντική επίδραση στο διάστημα QT, όπως αναμενόταν μα βάση τις ιδιότητες των συστατικών του. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι υπερθεραπευτικές δόσεις μεταξύ 116 μg/86 μg και 464 μg/86 μg Xoterna Breezhaler εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αυξήσεις του QTcF έναντι της αρχικής τιμής μεταξύ 30 ms και 60 ms (με εύρος από 16,0% έως 21,6% έναντι 1,9% για το εικονικό φάρμακο), αλλά δεν υπήρχαν αυξήσεις του QTcF >60 ms από την αρχική τιμή. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης των 464/86 μg Xoterna Breezhaler παρουσίασε επίσης μια μεγαλύτερο ποσοστό απόλυτων τιμών QTcF >450 ms (12,2% έναντι 5,7% για το εικονικό φάρμακο). *Κάλιο ορού και γλυκόζη αίματος* Σε υγιείς εθελοντές, μετά τη χορήγηση Xoterna Breezhaler σε δόση 4 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση, η επίδραση στο κάλιο ορού ήταν πολύ μικρή (μέγιστη διαφορά –0,14 mmol/l σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Η μέγιστη επίδραση στη γλυκόζη αίματος ήταν 0,67 mmol/l. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III του Xoterna Breezhaler περιελάμβανε έξι μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν πάνω από 8.000 ασθενείς: 1) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό παράγοντα (ινδακατερόλη άπαξ ημερησίως, γλυκοπυρρόνιο άπαξ ημερησίως, ανοικτό τιοτρόπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων 2) μία ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη δις ημερησίως) μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, 3) μία ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (γλυκοπυρρόνιο άπαξ ημερησίως, ανοικτό τιοτρόπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη διάρκειας 64 εβδομάδων, 4) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, 5) μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό παράγοντα (τιοτρόπιο άπαξ ημερησίως) μελέτη αντοχής στην άσκηση, διάρκειας 3 εβδομάδων και 6) μια ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη δις ημερησίως) μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων. Σε τέσσερις από αυτές τις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με κλινική διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ΧΑΠ. Στη μελέτη διάρκειας 64 εβδομάδων οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπασχαν από σοβαρή έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ με ιστορικό ≥1 ήπιων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος. Στη μελέτη ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπασχαν από ήπια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ με ιστορικό ≥1 ήπιων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος. *Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία* Το Xoterna Breezhaler επέδειξε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία (όπως μετρήθηκε με το ταχέως εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο, FEV_1) σε διάφορες κλινικές μελέτες. Σε μελέτες Φάσης III, η βρογχοδιασταλτική δράση παρατηρήθηκε εντός 5 λεπτών μετά την πρώτη δόση και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του 24-ώρου μεσοδιαστήματος των δόσεων μετά την πρώτη δόση. Δεν παρατηρήθηκε εξασθένιση της βρογχοδιασταλτικής δράσης με την πάροδο του χρόνου. Το μέγεθος της επίδρασης εξαρτιόταν από τον βαθμό της αναστρεψιμότητας του περιορισμού της ροής του αέρα στην αρχική τιμή (εξετάστηκε χορηγώντας ένα βραχείας-δράσης ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα και ένα βραχείας-δράσης βήτα$_2$ αγωνιστή βρογχοδιαστολέα): Οι ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (<5 %) παρουσίασαν γενικά χαμηλότερη βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (≥5 %). Στις 26 εβδομάδες (κύριο καταληκτικό σημείο), το Xoterna Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV_1 κατά 80 ml στους ασθενείς (Xoterna Breezhaler n=82; εικονικό φάρμακο n=42) με το χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας (<5 %) (p=0.053) και κατά 220 ml στους ασθενείς (Xoterna Breezhaler n=392, εικονικό φάρμακο n=190) με έναν υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (≥5 %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,001). Κατώτατος και μέγιστος FEV_1: Το Xoterna Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV_1 μετά τη δόση κατά 200 ml σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο των 26 εβδομάδων (p<0,001) και επέδειξε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις συγκριτικά με το θεραπευτικά σκέλη με καθένα από τα επιμέρους συστατικά (ινδακατερόλη και γλυκοπυρρόνιο) καθώς και με το θεραπευτικό σκέλος με τιοτρόπιο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Κατώτατος FEV_1 μετά τη δόση (μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων) την ημέρα 1 και την εβδομάδα 26 (κύριο καταληκτικό σημείο)

Θεραπευτική διαφορά	Ημέρα 1	Εβδομάδα 26
Xoterna Breezhaler – εικονικό φάρμακο	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – ινδακατερόλη	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – γλυκοπυρρόνιο	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – τιοτρόπιο	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Η μέση τιμή του FEV_1 πριν τη δόση (μέσος όρος των τιμών που ελήφθησαν στα 45 και 15 λεπτά πριν από την πρωινή δόση του φαρμάκου της μελέτης) ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Xoterna Breezhaler την εβδομάδα 26 σε σύγκριση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 100 ml, p<0,001), την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 189 ml, p<0,001) και σε όλες τις επισκέψεις έως την εβδομάδα 64 σε σύγκριση με το γλυκοπυρρόνιο (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 70-80 ml, p <0,001) και το τιοτρόπιο (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 60-80 ml, p <0,001). Κατά την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα διάρκειας 52 εβδομάδων μελέτη, η μέση τιμή του FEV_1 πριν τη δόση ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Xoterna Breezhaler σε όλες τις επισκέψεις μέχρι την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 62-86 ml, p<0,001). Κατά την εβδομάδα 26, το Xoterna Breezhaler επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση του μέγιστου FEV_1 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στις πρώτες 4 ώρες μετά τη δόση (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 330 ml) (p<0,001). FEV_1 AUC: Το Xoterna Breezhaler αύξησε την AUC_{0-12} του FEV_1 μετά τη δόση (κύριο καταληκτικό σημείο) κατά 140 ml στις 26 εβδομάδες (p<0,001) σε σχέση με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη. *Συμπτωματικές εκβάσεις* Αναπνευστική δυσχέρεια: Το Xoterna Breezhaler μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την αναπνευστική δυσχέρεια όπως αξιολογήθηκε με βάση το Δείκτη Δύσπνοιας Μετάβασης (TDI). Επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση σύμφωνα με την εστιακή βαθμολογία TDI την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 1,09, p<0,001), του τιοτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 0,51, p=0,007) και της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 0,76, p=0,003). Οι βελτιώσεις έναντι της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου ήταν 0,26 και 0,21, αντίστοιχα. Ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Xoterna Breezhaler ανταποκρίθηκαν με βελτίωση κατά 1 βαθμό ή περισσότερο σύμφωνα με την εστιακή βαθμολογία TDI την εβδομάδα 26 έναντι του

εικονικού φαρμάκου (68,1% και 57,5% αντίστοιχα, p=0,004). Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών παρουσίασαν κλινικά σημαντική ανταπόκριση την εβδομάδα 26 με το Xoterna Breezhaler έναντι του τιοτροπίου (68,1% για το Xoterna Breezhaler έναντι 59,2% για το τιοτρόπιο, p=0,016) και της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (65,1% για το Xoterna Breezhaler έναντι 55,5% για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, p=0,088). Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία: Το Xoterna Breezhaler επέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, η οποία μετρήθηκε με τη χρήση του Ερωτηματολογίου St. George για το Αναπνευστικό (SGRQ) όπως υποδεικνύεται από τη μείωση στη συνολική βαθμολογία SGRQ στις 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας -3,01, p=0,002) και του τιοτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας -2,13, p=0,009) και οι μειώσεις έναντι της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου ήταν -1,09 και -1,18 αντίστοιχα. Στις 64 εβδομάδες, η μείωση έναντι του τιοτροπίου ήταν στατιστικά σημαντική (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας -2,69, p<0,001). Στις 52 εβδομάδες, η μείωση έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης ήταν στατιστικά σημαντική (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας -1,3, p=0,003). Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Xoterna Breezhaler ανταποκρίθηκαν με κλινικά σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας SGRQ (ορίζεται ως μείωση τουλάχιστον 4 μονάδων από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (63,7% και 56,6% αντίστοιχα, p=0,088) και του τιοτροπίου (63,7% για το Xoterna Breezhaler έναντι 56,4% για το τιοτρόπιο, p=0,047), την εβδομάδα 64 έναντι του γλυκοπυρρονίου και του τιοτροπίου (57,3% για το Xoterna Breezhaler έναντι 51,8% για το γλυκοπυρρόνιο, p=0,055, έναντι 50,8% για το τιοτρόπιο, p=0,051, αντίστοιχα), και την εβδομάδα 52 έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (49,2% για το Xoterna Breezhaler έναντι 43,7% για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, σχετικός λόγος: 1,30, p<0,001). *Καθημερινές δραστηριότητες* Το Xoterna Breezhaler επέδειξε στατιστικά μεγαλύτερη βελτίωση έναντι του τιοτροπίου στο ποσοστό των «ημερών με ικανότητα εκτέλεσης των συνηθισμένων καθημερινών δραστηριοτήτων» σε διάστημα 26 εβδομάδων (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 8,45%, p<0,001). Στην εβδομάδα 64, το Xoterna Breezhaler παρουσίασε αριθμητικές βελτιώσεις έναντι του γλυκοπυρρονίου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 1,95%, p=0,175) και στατιστική βελτίωση έναντι του τιοτροπίου (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 4,96%, p=0,001). *Παροξυσμοί της ΧΑΠ* Σε μια μελέτη 64 εβδομάδων, όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler (n=729), το γλυκοπυρρόνιο (n=739) και το τιοτρόπιο (n=737), το Xoterna Breezhaler μείωσε το ανά έτος ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ κατά 12% έναντι του γλυκοπυρρονίου (p=0,038) και κατά 10% έναντι του τιοτροπίου (p=0,096). Ο αριθμός των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ ανά έτη θεραπείας ασθενών ήταν (0,94 για το Xoterna Breezhaler (812 περιστατικά), 1,07 για το γλυκοπυρρόνιο (900 περιστατικά) και 1,06 για το τιοτρόπιο (898 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler επίσης μείωσε στατιστικά σημαντικά το ανά έτος ποσοστό όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ (ήπιων, μέτρων έως σοβαρών) κατά 15% σε σχέση με το γλυκοπυρρόνιο (p=0,001) και κατά 14% σε σύγκριση με το τιοτρόπιο (p=0,002). Ο αριθμός όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 3,34 για το Xoterna Breezhaler (2,893 περιστατικά), 3,92 για το γλυκοπυρρόνιο (3,294 περιστατικά) και 3,89 για το τιοτρόπιο (3,301 περιστατικά). Σε μια μελέτη 52 εβδομάδων, όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler (n=1.675) και η φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (n=1.679), το Xoterna Breezhaler πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της μελέτης που αφορούσε τη μη-κατωτερότητα του ποσοστού όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ (ήπιων, μέτριων ή σοβαρών) έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης. Ο αριθμός όλων των παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 3,59 για το Xoterna Breezhaler (4.531 περιστατικά) και 4,03 για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (4.969 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler κατέδειξε περεταίρω ανωτερότητα στη μείωση του ανά έτους ποσοστού όλων των παροξυσμών κατά 11% έναντι της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (p=0,003). Συγκριτικά με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη, το Xoterna Breezhaler μείωσε το ανά έτος ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ κατά 17% (p<0,001) και των σοβαρών παροξυσμών (που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο) κατά 13% (μη στατιστικά σημαντικά, p=0,231). Ο αριθμός των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ/έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 0,98 για το Xoterna Breezhaler (1.265 περιστατικά) και 1,19 για τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (1.452 περιστατικά). Το Xoterna Breezhaler επιμήκυνε το χρονικό διάστημα μέχρι τον πρώτο μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό με μια 22% μείωση του κινδύνου ενός παροξυσμού (p<0,001) και επιμήκυνε το χρονικό διάστημα μέχρι τον πρώτο σοβαρό παροξυσμό με μια 19% μείωση του κινδύνου ενός παροξυσμού (p=0,046). Η επίπτωση της πνευμονίας ήταν 3,2% στο σκέλος του Xoterna Breezhaler σε σύγκριση με 4,8% στο σκέλος της φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (p=0,017). Το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη πνευμονία επιμηκύνθηκε με το Xoterna Breezhaler συγκριτικά με τη φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (p=0,013). Σε μια άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε το Xoterna Breezhaler (n=258) και η φλουτικαζόνη/ σαλμετερόλη (n=264) για 26 εβδομάδες, ο αριθμός των μέτριων ή σοβαρών παροξυσμών ΧΑΠ/ έτος θεραπείας ασθενούς ήταν 0,15 έναντι 0,18 (18 περιστατικά έναντι 22 περιστατικών) αντίστοιχα (p=0,512) και ο αριθμός όλων των παροξυσμών ΧΑΠ/ έτος θεραπείας ασθενούς (ήπιων, μέτρων έως σοβαρών) ήταν 0,72 έναντι 0,94 (86 περιστατικά έναντι 113 περιστατικά) αντίστοιχα (p=0,098). *Χρήση φαρμάκου διάσωσης* Σε διάστημα 26 εβδομάδων, το Xoterna Breezhaler μείωσε στατιστικά σημαντικά τη χρήση φαρμάκου διάσωσης (σαλβουταμόλη) κατά 0,96 εισπνοές ανά ημέρα (p<0,001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά 0,54 εισπνοές ανά ημέρα (p <0,001) σε σύγκριση με το τιοτρόπιο και κατά 0,39 εισπνοές ανά ημέρα (p=0,019) σε σύγκριση με φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη. Σε διάστημα 64 εβδομάδων, αυτή η μείωση ήταν 0,76 εισπνοές ανά ημέρα (p<0,001) σε σύγκριση με το τιοτρόπιο. Σε διάστημα 52 εβδομάδων, το Xoterna Breezhaler μείωσε τη χρήση φαρμάκου διάσωσης κατά 0,25 εισπνοές ανά ημέρα σε σύγκριση με φλουτικαζόνη/σαλμετερόλη (p<0,001). *Αντοχή στην άσκηση* Το Xoterna Breezhaler, χορηγούμενο το πρωί, μείωσε τη δυναμική υπερδιάταση και βελτίωσε το χρονικό διάστημα διατήρησης της άσκησης από την πρώτη δόση και έπειτα. Την πρώτη ημέρα της θεραπείας, η εισπνεόμενη χωρητικότητα κατά τη σωματική δραστηριότητα βελτιώθηκε σημαντικά (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 250 ml, p<0,001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Με την πάροδο τριών εβδομάδων θεραπείας, η βελτίωση της εισπνεόμενης χωρητικότητας με το Xoterna Breezhaler ήταν μεγαλύτερη (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 320 ml, p<0,001) και ο χρόνος αντοχής στην άσκηση αυξήθηκε (διαφορά μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων θεραπείας 59,5 δευτερόλεπτα, p=0,006) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xoterna Breezhaler σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Απορρόφηση *Xoterna Breezhaler* Μετά από την εισπνοή του Xoterna Breezhaler, ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα ήταν περίπου 15 λεπτά και 5 λεπτά, αντίστοιχα. Με βάση τα *in vitro* δεδομένα απόδοσης, η δόση της ινδακατερόλης που παρέχεται στον πνεύμονα αναμένεται να είναι παρόμοια για το Xoterna Breezhaler και το προϊόν μονοθεραπείας ινδακατερόλης. Η έκθεση σε ινδακατερόλη σε σταθερή κατάσταση μετά από εισπνοή του Xoterna Breezhaler ήταν είτε παρόμοια είτε ελαφρώς χαμηλότερη από τη συστηματική έκθεση μετά από την εισπνοή προϊόντος μονοθεραπείας με ινδακατερόλη. Μετά από εισπνοή Xoterna Breezhaler, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ινδακατερόλης έχει υπολογισθεί ότι κυμαίνεται από 61 έως 85% της παρεχόμενης δόσης, και του γλυκοπυρρονίου ήταν περίπου 47% της παρεχόμενης δόσης. Η έκθεση στο γλυκοπυρρόνιο σε σταθερή κατάσταση μετά από εισπνοή του Xoterna Breezhaler ήταν παρόμοια με τη συστηματική έκθεση μετά από την εισπνοή προϊόντος μονοθεραπείας με γλυκοπυρρόνιο. *Ινδακατερόλη* Σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων της ινδακατερόλης επιτεύχθηκε μέσα σε 12 έως 15 ημέρες άπαξ ημερησίως χορήγησης. Η μέση αναλογία συσσώρευσης της ινδακατερόλης, δηλ. AUC μέσα στο διάστημα χορήγησης της δόσης των 24 ωρών την ημέρα 14 ή ημέρα 15 σε σχέση με την Ημέρα 1, βρισκόταν στο εύρος από 2,9 έως 3,8 για άπαξ ημερησίως εισπνεόμενες δόσεις μεταξύ 60 μg και 480 μg (παρεχόμενη δόση). *Γλυκοπυρρόνιο* Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης του γλυκοπυρρονίου επιτεύχθηκε εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας. Η μέση μέγιστη και η μέση κατώτατη συγκέντρωση του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως ήταν 166 πικογραμμάρια/ml και 8 πικογραμμάρια/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στο γλυκοπυρρόνιο σε σταθερή κατάσταση (AUC στη διάρκεια του 24 ώρου μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων) ήταν περίπου 1,4- έως 1,7 φορές υψηλότερη από ότι μετά την πρώτη δόση. Κατανομή *Ινδακατερόλη* Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, ο όγκος κατανομής της ινδακατερόλης κατά την διάρκεια της τελικής φάσης αποβολής ήταν 2.557 λίτρα, καταδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή. Η *in vitro* σύνδεση με πρωτεΐνη στον ανθρώπινο ορό και στο πλάσμα ήταν περίπου 95%. *Γλυκοπυρρόνιο* Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του γλυκοπυρρονίου σε σταθερή κατάσταση ήταν 83 λίτρα και ο όγκος κατανομής στην τελική φάση ήταν 376 λίτρα. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στην τελική φάση μετά από εισπνοή ήταν σχεδόν 20 φορές μεγαλύτερος, που αντικατοπτρίζει τη βραδύτερη αποβολή μετά την εισπνοή. Η *in vitro* σύνδεση του γλυκοπυρρονίου με πρωτεΐνη στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν 38% ως 41% σε συγκεντρώσεις από 1 έως 10 νανογραμμάρια/ml. Βιομετασχηματισμός *Ινδακατερόλη* Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης ινδακατερόλης σε μελέτη ADME (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, αποβολή) στον άνθρωπο, η αμετάβλητη ινδακατερόλη ήταν το κύριο συστατικό στον ορό και ευθυνόταν για περίπου το ένα τρίτο της συνολικής σχετιζόμενης με το φάρμακο AUC μέσα σε 24 ώρες. Ένα υδροξυλιωμένο παράγαγο ήταν ο κυρίαρχος μεταβολίτης στον ορό. Φαινολικό Ο-γλυκουρονίδιο της ινδακατερόλης και υδροξυλιωμένη ινδακατερόλη ήταν άλλοι κυρίαρχοι μεταβολίτες. Ένα διαστερεομερές του υδροξυλιωμένου παραγώγου, ένα N-γλυκουρονίδιο της ινδακατερόλης και τα C- και N-αποαλκυλιωμένα παράγαγα ήταν άλλοι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν. *In vitro,* η ισομορφή UGT1A1 έχει μεγάλη συνεισφορά στην μεταβολική κάθαρση της ινδακατερόλης. Παρόλα αυτά, όπως διαφάνηκε σε μια κλινική μελέτη σε πληθυσμούς με διαφορετικούς γονότυπους UGT1A1, η συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη δεν επηρεάζεται σημαντικά από τον γονότυπο UGT1A1. Οξειδωτικοί μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν σε επωάσεις με ανασυνδυασμένο CYP1A1, CYP2D6 και CYP3A4. Συμπεραίνεται ότι το CYP3A4 είναι το επικρατές ισοένζυμο που ευθύνεται για την υδροξυλίωση της ινδακατερόλης. *In vitro* έρευνες έδειξαν περαιτέρω ότι η ινδακατερόλη είναι υπόστρωμα με χαμηλή συγγένεια για την αντλία εκροής P-gp. *Γλυκοπυρρόνιο* Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* έδειξαν σταθερές μεταβολικές οδούς για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Παρατηρήθηκε υδροξυλίωση μέσω της οποίας παράγονται διάφοροι μόνο- και δι-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, καθώς και άμεση υδρόλυση που οδηγεί στο σχηματισμό ενός παραγώγου του καρβοξυλικού οξέος (M9). *In vivo*, το M9 σχηματίζεται από το κλάσμα της δόσης του εισπνεόμενου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου το οποίο καταπίνεται. Συζεύγματα γλυκουρονιδίου και/ή θειικά συζεύγματα του γλυκοπυρρονίου βρέθηκαν στα ανθρώπινα ούρα μετά από επαναλαμβανόμενες εισπνοές και αντιστοιχούν σε περίπου 3% της παρεχόμενης δόσης. Πολλαπλά ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP συμβάλλουν στον οξειδωτικό βιομετασχηματισμό του γλυκοπυρρονίου. Η αναστολή ή επαγωγή του μεταβολισμού του γλυκοπυρρονίου είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της συστηματικής έκθεσης στη δραστική ουσία. *In vitro* μελέτες αναστολής κατέδειξαν ότι το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο δε διαθέτει σημαντική δυνατότητα αναστολής των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4/5, των μεταφορέων εκροής MDR1, MRP2 ή MXR, και των μεταφορέων πρόσληψης OCT1 ή OCT2. *In vitro* μελέτες επαγωγής ενζύμων δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντική επαγωγή με βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο για τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 που δοκιμάσθηκαν, ή για το UGT1A1 και τους μεταφορείς MDR1 και MRP2. Αποβολή *Ινδακατερόλη* Σε κλινικές μελέτες η ποσότητα της ινδακατερόλης που αποβαλλόταν αμετάβλητη μέσω των ούρων ήταν γενικώς χαμηλότερη του 2,5% της παρεχόμενης δόσης. Η νεφρική κάθαρση της ινδακατερόλης ήταν, κατά μέσο όρο, από 0,46 και 1,2 λίτρα/ώρα. Σε σχέση με την κάθαρση της ινδακατερόλης στον ορό της τάξεως των 23,3 λίτρων/ώρα, είναι εμφανές ότι η νεφρική κάθαρση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο (περίπου 2 έως 5% της συστηματικής κάθαρσης) στην αποβολή της συστηματικά διαθέσιμης ινδακατερόλης. Σε μια μελέτη ADME στον άνθρωπο η ινδακατερόλη, χορηγούμενη από το στόμα, αποβαλλόταν στα ανθρώπινα κόπρανα κυρίως ως αμετάβλητη μητρική ουσία (54% της δόσης) και, σε μικρότερο βαθμό, σαν υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες ινδακατερόλης (23% της δόσης). Οι συγκεντρώσεις της ινδακατερόλης στον ορό μειώθηκαν κατά πολυφασικό τρόπο με τη μέση τελική ημιζωή να κυμαίνεται από 45,5 έως 126 ώρες. Η αποτελεσματική ημιζωή, η οποία υπολογίζεται από τη συσσώρευση της ινδακατερόλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης, κυμάνθηκε από 40 έως 52 ώρες, γεγονός συνεπές με τον παρατηρούμενο χρόνο έως τη σταθερή κατάσταση που είναι περίπου 12-15 ημέρες. *Γλυκοπυρρόνιο* Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση [^{3}H]-σημασμένου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου, η μέση απέκκριση στα ούρα της ραδιενέργειας σε 48 ώρες ανήλθε σε 85% της δόσης. Ένα επιπλέον 5% της δόσης βρέθηκε στη χολή. Η νεφρική αποβολή του αρχικού φαρμάκου ανέρχεται σε περίπου 60 έως 70% της ολικής κάθαρσης του συστηματικά διαθέσιμου γλυκοπυρρονίου, ενώ οι διαδικασίες μη-νεφρικής κάθαρσης αντιστοιχούν περίπου στο 30 έως 40%. Η κάθαρση μέσω των χοληφόρων συμβάλει στη μη-νεφρική κάθαρση, αλλά η πλειονότητα της μη-νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι οφείλεται στο μεταβολισμό. Η μέση νεφρική κάθαρση του γλυκοπυρρονίου μετά από εισπνοή κυμαίνεται από 17,4 μέχρι 24,4 λίτρα/ώρα. Η ενεργητική σωληναριακή έκκριση συμβάλλει στη νεφρική αποβολή του γλυκοπυρρονίου. Έως και 23% της παρεχόμενης δόσης βρέθηκε στα ούρα ως αρχικό φάρμακο. Οι συγκεντρώσεις του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα μειώθηκαν κατά πολυφασικό τρόπο. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν πολύ μεγαλύτερος μετά την εισπνοή (33 έως 57 ώρες) σε σύγκριση με την ενδοφλέβια (6,2 ώρες) και την από του στόματος (2,8 ώρες) χορήγηση. Το μοντέλο αποβολής υποδηλώνει παρατεταμένη πνευμονική απορρόφηση και/ή μεταφορά του γλυκοπυρρονίου στη συστηματική κυκλοφορία στις 24 ώρες ή και περισσότερο μετά από εισπνοή. Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα *Ινδακατερόλη* Η συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη αυξήθηκε κατά τρόπο ανάλογο της αύξησης (120 μg έως 480 μg) της δόσης (παρεχόμενη). *Γλυκοπυρρόνιο* Σε ασθενείς με ΧΑΠ η συστηματική έκθεση και η ολική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου στα ούρα σε φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση αυξήθηκε περίπου ανάλογα με την (παρεχόμενη) δόση στο δοσολογικό εύρος των 44 έως 176 μg. Ειδικοί πληθυσμοί *Xoterna Breezhaler* Μία ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ΧΑΠ από από εισπνοή Xoterna Breezhaler δεν κατέδειξε σημαντική επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του βάρους (σωματικού χωρίς το λιπώδη ιστό) στη συστηματική έκθεση στην ινδακατερόλη και το γλυκοπυρρόνιο. Το άλιπο σωματικό βάρος (το οποίο είναι συνάρτηση του βάρους και του ύψους) ορίστηκε ως συμμεταβλητή. Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη συστηματική έκθεση και το άλιπο σωματικό βάρος (ή το σωματικό βάρος). Ωστόσο, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης λόγω του μεγέθους της μεταβολής ή της προγνωστικής ακρίβειας του άλιπου σωματικού βάρους. Η κατάσταση αναφορικά με το κάπνισμα και ο αρχικός FEV_1 δεν παρουσίασαν εμφανή επίδραση στη συστηματική έκθεση της ινδακατερόλης και του γλυκοπυρρονίου μετά την εισπνοή Xoterna Breezhaler. *Ινδακατερόλη* Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας (ενήλικοι έως 88 ετών), του φύλου, του βάρους (32-168 κιλά) ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της ινδακατερόλης. Δεν έδειξε τυχόν διαφορά ανάμεσα σε εθνικές υποομάδες σε αυτόν τον πληθυσμό. *Γλυκοπυρρόνιο* Ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ΧΑΠ, προσδιόρισε το σωματικό βάρος και την ηλικία ως παράγοντες που συμβάλλουν στη διακύμανση της συστηματικής έκθεσης ανάμεσα στους ασθενείς. Το γλυκοπυρρόνιο στην συνιστώμενη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε όλες τις ομάδες ηλικίας και σωματικού βάρους. Το φύλο, το καθεστώς καπνίσματος και η αρχική μέτρηση του FEV_1 δεν είχαν εμφανή επίδραση στη συστηματική έκθεση. *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* Xoterna Breezhaler: Με βάση τα κλινικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των επιμέρους μονοθεραπειών, το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ινδακατερόλη: Ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν παρουσίασαν σχετικές μεταβολές της C_{max} ή της AUC της ινδακατερόλης, ούτε διέφερε η σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και τις υγιείς ομάδες ελέγχου. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Γλυκοπυρρόνιο: Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το γλυκοπυρρόνιο αποβάλλεται κυρίως από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω της νεφρικής απέκκρισης. Η μείωση του ηπατικού μεταβολισμού του γλυκοπυρρονίου δε θεωρείται ότι οδηγεί σε κλινικά σημαντική αύξηση της συστηματικής έκθεσης. *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* Xoterna Breezhaler: Με βάση τα κλινικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των επιμέρους μονοθεραπειών, το Xoterna Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση, το Xoterna Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Ινδακατερόλη: Λόγω της πολύ χαμηλής συμβολής της ουρικής οδού στην ολική αποβολή της ινδακατερόλης από τον οργανισμό, δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Γλυκοπυρρόνιο: Η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει τη συστηματική έκθεση του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου. Παρατηρήθηκε μέτριαι μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης (AUC_{last}) έως 1,4 φορές σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με ΧΑΠ με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2), το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση. *Εθνικότητα* Xoterna Breezhaler: Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες διαφορές στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) και για τις δύο ενώσεις μεταξύ Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών. Δεν διατίθενται επαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες εθνικότητες ή φυλές. Ινδακατερόλη: Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα σε υποομάδες διαφόρων εθνικοτήτων. Διατίθεται περιορισμένη εμπειρία αναφορικά με τη θεραπεία στο μαύρο

πληθυσμό. Γλυκοπυρρόνιο: Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες διαφορές στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μεταξύ των Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών. Διατίθενται ανεπαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες εθνικότητες ή φυλές. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Xoterna Breezhaler Στις προκλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονται *in vitro* και *in vivo* αξιολογήσεις φαρμακολογικής ασφάλειας, μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων εισπνεόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, καθώς και μία μελέτη εισπνοών για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους. Αυξημένος καρδιακός ρυθμός ήταν εμφανής σε σκύλους σε όλες τις δόσεις του Xoterna Breezhaler και της μονοθεραπείας με κάθε επιμέρους συστατικό. Οι επιδράσεις του Xoterna Breezhaler στον καρδιακό ρυθμό ήταν αυξημένες σε ένταση και διάρκεια σε σχέση με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν με κάθε συστατικό μεμονωμένα, γεγονός που υποδεικνύει αθροιστική ανταπόκριση. Επίσης, εμφανίστηκε βράχυνση των διαστημάτων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η ινδακατερόλη χορηγούμενη σε σκύλους μεμονωμένα ή στο Xoterna Breezhaler σχετίστηκε με παρόμοια επίπτωση και βαρύτητα μυοκαρδιακών αλλοιώσεων. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) για μυοκαρδιακές αλλοιώσεις ήταν 64 και 59 φορές μεγαλύτερες από ότι στον άνθρωπο για κάθε συστατικό, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κύημα ή στο έμβρυο σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης του Xoterna Breezhaler κατά τη διάρκεια μίας μελέτης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 79 και 126 φορές υψηλότερες από ότι στον άνθρωπο για την ινδακατερόλη και το γλυκοπυρρόνιο, αντίστοιχα. Ινδακατερόλη Στις επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα που μπορούν να αποδοθούν στις β_2-αγωνιστικές ιδιότητες της ινδακατερόλης συμπεριλαμβανόταν η ταχυκαρδία, αρρυθμίες και μυοκαρδιακές αλλοιώσεις στο σκύλο. Ήπια ευερεθιστότητα της ρινικής κοιλότητας και του λάρυγγα διαπιστώθηκε σε τρωκτικά. Όλα αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο. Παρά το ότι η ινδακατερόλη δεν επηρέασε τη γενική αναπαραγωγική ικανότητα σε μια μελέτη γονιμότητας στον αρουραίο, παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό εγκύων του F_1 στην περί- και προ-αναπτυξιακή μελέτη αρουραίων σε έκθεση σε ινδακατερόλη 14 φορές μεγαλύτερη από ότι στους ανθρώπους. Η ινδακατερόλη και οι μεταβολίτες της μεταφέρονταν γρήγορα στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Η ινδακατερόλη δεν ήταν εμβρυοτοξική ή τερατογόνος στον αρουραίο ή το κουνέλι. Μελέτες γονιδιοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση. Η καρκινογένεση εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας δύο ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας έξι μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Αυξημένες επιπτώσεις καλοήθους λειομυώματος της ωοθήκης και εστιακής υπερπλασίας του λείου μυός της ωοθήκης στον αρουραίο ήταν συνεπείς με παρόμοια ευρήματα που αναφέρονται για άλλους β_2-αδρενεργικούς αγωνιστές. Δεν διαπιστώθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης στον ποντικό. Συστηματικές εκθέσεις (AUC) στον αρουραίο και τον ποντικό στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτές τις μελέτες ήταν υψηλότερες κατά τουλάχιστον 7 και 49 φορές σε σχέση με τον άνθρωπο υπό θεραπεία με ινδακατερόλη άπαξ ημερησίως στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Γλυκοπυρρόνιο Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στις ιδιότητες του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ως ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα συμπεριλαμβάνονται η ήπια έως μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε σκύλους, η θολερότητα του φακού σε αρουραίους και οι αναστρέψιμες μεταβολές που σχετίζονται με μειωμένες αδενικές εκκρίσεις σε αρουραίους και σκύλους. Ήπια ευερεθιστότητα ή μεταβολές προσαρμογής στην αναπνευστική οδό παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Όλα αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο. Το γλυκοπυρρόνιο δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή σε κουνέλια μετά τη χορήγηση διά εισπνοής. Η γονιμότητα και η προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν σε αρουραίους. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες του, δε διέσχισαν σημαντικά το φραγμό του πλακούντα σε ποντίκια, κουνέλια και σκύλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών του) εκκρίνεται στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων και ανέρχεται σε έως 10 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα από ότι στο αίμα της μητέρας. Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο. Μελέτες καρκινογένεσης σε διαγονιδιακά ποντίκια με από του στόματος χορήγηση και σε αρουραίους με χορήγηση διά εισπνοής δεν κατέδειξαν καρκινογένεση για συστηματικές εκθέσεις (AUC) κατά περίπου 53 φορές υψηλότερες στα ποντίκια και κατά 75 φορές υψηλότερες στους αρουραίους σε σχέση με τη μέγιστη συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση στον άνθρωπο. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

6.1 Κατάλογος εκδόχων Περιεχόμενο του καψακίου Λακτόζη μονοϋδρική, Μαγνήσιο στεατικό **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια Κάθε συσκευή εισπνοής πρέπει να απορρίπτεται μετά από χρήση 30 ημερών. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην αρχική κυψέλη, για να προστατεύονται από την υγρασία και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το Xoterna Breezhaler είναι συσκευή εισπνοής μίας δόσης. Το στέλεχος και το πώμα της συσκευής εισπνοής κατασκευάζονται από ακρυλονιτριβούταδιενικό στυρένιο, τα πλήκτρα εξώθησης κατασκευάζονται από μεθυλικό μεθακρυλικό σκρυλονιτριβούταδιενικό στυρένιο. Οι βελόνες και τα ελατήρια κατασκευάζονται από ανοξείδωτο χάλυβα. Διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης από PA/Alu/PVC - Alu. Κάθε κυψέλη περιέχει είτε 6 είτε 10 σκληρά καψάκια. Μονή συσκευασία που περιέχει 6x1, 10x1, 12x1 ή 30x1 σκληρά καψάκια, με μία συσκευή εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30x1) σκληρά καψάκια και 3 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (15 συσκευασίες των 10x1) σκληρά καψάκια και 15 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 96 (4 συσκευασίες των 24x1) σκληρά καψάκια και 4 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (25 συσκευασίες των 6x1) σκληρά καψάκια και 25 συσκευές εισπνοής. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η συσκευή εισπνοής που παρέχεται με κάθε νέα συνταγή. Κάθε συσκευή εισπνοής πρέπει να απορρίπτεται μετά από χρήση 30 ημερών.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Τρόπος χρήσης συσκευής εισπνοής

Αφαιρέστε το πώμα.

Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής:
Κρατήστε σφιχτά τη βάση της συσκευής εισπνοής και γείρετε το επιστόμιο.
Έτσι ανοίγει η συσκευή εισπνοής.

Προετοιμάστε το καψάκιο:
Αφαιρέστε μία από τις κυψέλες από την κάρτα κυψελών σχίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.
Πάρτε μία κυψέλη και αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση ώστε να φανεί το καψάκιο.
Μη σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου.

Αφαιρέστε το καψάκιο:
Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.
Με στεγνά χέρια, αφαιρέστε το καψάκιο από την κυψέλη.
Μην καταπίνετε το καψάκιο.

Εισάγετε το καψάκιο:
Τοποθετήστε το καψάκιο στο θάλαμο του καψακίου.
Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο επιστόμιο.

Κλείστε τη συσκευή εισπνοής:
Κλείστε τη συσκευή εισπνοής μέχρι να ακούσετε «**κλικ**».

Τρυπήστε το καψάκιο:

• Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής σε όρθια θέση με το επιστόμιο στραμμένο προς τα πάνω.
• Τρυπήστε το καψάκιο πιέζοντας σταθερά τα δύο πλευρικά πλήκτρα συγχρόνως. **Κάντε το μόνο μία φορά.**
• Θα πρέπει να ακούσετε ένα «**κλικ**» καθώς διατρυπάται το καψάκιο.

Αφήστε εντελώς τα πλευρικά πλήκτρα.

Εκπνεύστε:
Πριν τοποθετήσετε το επιστόμιο στο στόμα σας, εκπνεύστε εντελώς.
Μη φυσήξετε στο επιστόμιο.

Εισπνεύστε το φάρμακο:
Για να εισπνεύσετε το φάρμακο βαθιά στους αεραγωγούς σας:
• Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής, όπως φαίνεται στην εικόνα. Τα πλευρικά πλήκτρα θα πρέπει να βρίσκονται δεξιά και αριστερά. Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.
• Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα σας και κλείστε σφιχτά τα χείλη σας γύρω του.
• Εισπνεύστε γρήγορα, αλλά σταθερά και όσο βαθιά μπορείτε.
Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.

Σημείωση:
Καθώς εισπνέετε μέσω της συσκευής εισπνοής, το καψάκιο περιστρέφεται στο θάλαμο και θα πρέπει να το ακούτε να στροβιλίζεται. Θα αισθανθείτε μια γλυκιά γεύση καθώς εισέρχεται το φάρμακο στους πνεύμονές σας.
Εάν δεν ακούσετε ήχο στροβιλισμού:
Το καψάκιο ενδέχεται να έχει κολλήσει στο θάλαμο του καψακίου. Εάν συμβεί αυτό:
• Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής και χαλαρώστε προσεκτικά το καψάκιο, χτυπώντας απαλά τη βάση της συσκευής εισπνοής. **Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.**
• Εισπνεύστε πάλι το φάρμακο, επαναλαμβάνοντας τα βήματα 9 και 10.

Κρατήστε την αναπνοή:
Αφού εισπνεύσετε το φάρμακο:
• **Κρατήστε την αναπνοή σας** για τουλάχιστον 5-10 δευτερόλεπτα ή για όσο μπορείτε με άνεση, ενώ βγάζετε τη συσκευή εισπνοής από το στόμα σας. • Επειτα εκπνεύστε. • Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής για να δείτε εάν έχει απομείνει τυχόν κόνις στο καψάκιο.
Εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο:
• Κλείστε τη συσκευή εισπνοής. • Επαναλάβετε τα βήματα 9 έως 12.
Οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να αδειάσουν το καψάκιο με μία ή δύο εισπνοές.
Πρόσθετες πληροφορίες
Ορισμένοι άνθρωποι περιστασιακά βήχουν λίγο μετά από την εισπνοή του φαρμάκου. Εάν συμβεί σε εσάς, μην ανησυχείτε. Εφόσον το καψάκιο είναι άδειο, έχετε λάβει αρκετό φάρμακο.

Αφού ολοκληρώσετε τη λήψη της ημερήσιας Xoterna Breezhaler δόσης σας:
• Ανοίξτε πάλι το επιστόμιο και αφαιρέστε το άδειο καψάκιο, χτυπώντας το απαλά για να εξέλθει από το θάλαμο του καψακίου. Τοποθετήστε το άδειο καψάκιο στα οικιακά απορρίμματα.
• Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επανατοποθετήστε το πώμα.
Μην αποθηκεύετε αδιάτρητα καψάκια στη συσκευή εισπνοής Xoterna Breezhaler.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/863/001-008 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 19 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 10 Νοεμβρίου 2016 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu **11. Λιανική τιμή:** XOTERNA BREEZHALER INHPD.CAP (85+43)MCG/DOSE BTx30 (PA/Alu/PVC-Alu) blisters x1 CAP + 1 συσκευή εισπνοής 57,23 (Δελτίο Τιμών 12-06-2017). Σε περίπτωση τροποποίησης του ΛΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει. **Τρόπος διάθεσης:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ▼ 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. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Tovanor Breezhaler 44 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε καψάκιο περιέχει 63 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμο με 50 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου. Κάθε παρεχόμενη δόση (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοής) περιέχει 55 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ισοδύναμη με 44 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου. Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 23,6 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις για εισπνοή (σκληρό καψάκιο) Διαυγή, πορτοκαλί καψάκια που περιέχουν λευκή κόνι, με τυπωμένο τον κωδικό του προϊόντος «GPL50» με μαύρο χρώμα πάνω από μία μαύρη ράβδο και το λογότυπο της εταιρείας ( ) τυπωμένο με μαύρο χρώμα κάτω από τη μαύρη ράβδο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tovanor Breezhaler ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση είναι η εισπνοή του περιεχομένου ενός καψακίου άπαξ ημερησίως, με χρήση της συσκευής εισπνοής Tovanor Breezhaler. Το Tovanor Breezhaler συστήνεται να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα. Αν παραληφθεί μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όσο το δυνατό πιο σύντομα. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να μη λαμβάνουν περισσότερες από μία δόση την ημέρα. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένος πληθυσμός* Το Tovanor Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση στους ηλικιωμένους ασθενείς (75 ετών και άνω) (βλ. παράγραφο 4.8). *Νεφρική δυσλειτουργία* Το Tovanor Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διάλυση το Tovanor Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το γλυκοπυρρόνιο απομακρύνεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης και, ως εκ τούτου, δεν αναμένεται καμία σημαντική αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tovanor Breezhaler στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη ΧΑΠ. Τρόπος χορήγησης Μόνο για χρήση διά εισπνοής. Τα καψάκια πρέπει να χορηγούνται μόνο με χρήση της συσκευής εισπνοής Tovanor Breezhaler (βλ. παράγραφο 6.6). Τα καψάκια δεν πρέπει να καταπίνονται. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες για το σωστό τρόπο χορήγησης του προϊόντος. Ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν βελτίωση στην αναπνοή θα πρέπει να ερωτηθούν εάν καταπίνουν το φάρμακο αυτί να το εισπνέουν. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Δεν ενδείκνυται για χρήση σε οξέα επεισόδια Το Tovanor Breezhaler είναι μία άπαξ ημερησίως, μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης και δεν ενδείκνυται για την αρχική θεραπεία οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλ. ως θεραπεία διάσωσης. Υπερευαισθησία Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά την χορήγηση του Tovanor Breezhaler. Εάν εμφανισθούν σημεία που να υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις (συγκεκριμένα δυσκολίες στην αναπνοή και την κατάποση, διογκωμένη γλώσσα, χείλη και πρόσωπο), κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως το Tovanor Breezhaler και να υποκαθίσταται με εναλλακτική θεραπεία. Παράδοξος βρογχόσπασμος Σε κλινικές μελέτες με Tovanor Breezhaler δεν παρατηρήθηκε παράδοξος βρογχόσπασμος. Ωστόσο, παράδοξος βρογχόσπασμος έχει παρατηρηθεί με άλλη θεραπεία εισπνοής και ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν παρουσιαστεί αυτό, η χρήση του Tovanor Breezhaler θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία. Αντιχολινεργική δράση Το Tovanor Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή κατακράτηση ούρων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας, να διακόπτουν τη χρήση του Tovanor Breezhaler και να επικοινωνούν άμεσα με τον ιατρό τους σε περίπτωση που εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία Μέτρια μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης (AUC_{inf}) έως 1,4 φορές παρατηρήθηκε σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης κάτω των 30 ml/min/1,73 m^2), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση, το Tovanor Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου Ασθενείς με ασταθή ισχαιμική καρδιακή νόσο, ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, αρρυθμία (εξαιρουμένης της χρόνιας σταθερής κολπικής μαρμαρυγής), ιστορικό επιμήκους συνδρόμου QT ή των οποίων το QTc (μέθοδος Fridericia) υπέστη επιμήκυνση (>450 ms για τους άνδρες ή >470 ms για τις γυναίκες) είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές δοκιμές, και επομένως η εμπειρία σε αυτές τις ομάδες ασθενών είναι περιορισμένη. Το Tovanor Breezhaler πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Έκδοχα Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Η συγχορήγηση του Tovanor Breezhaler με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν έχει μελετηθεί και, ως εκ τούτου δε συστήνεται. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης, το Tovanor Breezhaler έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συχνά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ χωρίς κλινικές ενδείξεις αλληλεπίδρασης του φαρμάκου. Αυτά συμπεριλαμβάνουν συμπαθητικομιμητικά βρογχοδιασταλτικά, μεθυλοξανθίνες, και από του στόματος και εισπνεόμενα στεροειδή. Σε μία κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η σιμετιδίνη, ένας αναστολέας της μεταφοράς οργανικών κατιόντων που θεωρείται ότι συντελεί στη νεφρική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου, αύξησε την ολική έκθεση (AUC) του γλυκοπυρρονίου κατά 22 % και μείωσε τη νεφρική κάθαρση κατά 23 %. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το γλυκοπυρρόνιο χορηγείται παράλληλα με σιμετιδίνη ή άλλους αναστολείς της μεταφοράς των οργανικών κατιόντων. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Tovanor Breezhaler και της από του στόματος εισπνεόμενης ινδακατερόλης, ενός β,-αδρενεργικού αγωνιστή, υπό σταθερές συνθήκες και των δύο δραστικών ουσιών, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Tovanor Breezhaler σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το γλυκοπυρρόνιο πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (περιλαμβανομένων και των μεταβολιτών του) απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του γλυκοπυρρονίου από γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη γυναίκα είναι μεγαλύτερο από το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3). Γονιμότητα Μελέτες αναπαραγωγής και άλλα δεδομένα σε ζώα δεν υποδεικνύουν ανησυχία σχετικά με τη γονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το γλυκοπυρρόνιο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Η συχνότερη αντιχολινεργική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηροστομία (2,4 %). Η πλειονότητα των αναφορών ξηροστομίας θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν και ήταν ήπιες, ενώ καμία από αυτές δεν ήταν σοβαρή. Το προφίλ ασφάλειας χαρακτηρίζεται περαιτέρω από άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με τις αντιχολινεργικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης ούρων, τα οποία ήταν όχι συχνά. Παρατηρήθηκαν επίσης γαστρεντερικές διαταραχές περιλαμβανομένων της γαστρεντερίτιδας και της δυσπεψίας. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοπική ανοχή περιελάμβαναν ερεθισμό του λαιμού, ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα και παραρρινοκολπίτιδα. Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τους πρώτους έξι μήνες δύο κύριων συγκεντρωτικών δοκιμών Φάσης III διάρκειας 6 και 12 μηνών παρατίθενται κατά κατηγορία συστήματος οργάνων σύμφωνα με το MedDRA (Πίνακας 1). Μέσα σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική εξάμηνη βάση δεδομένων**

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Ρινοφαρυγγίτιδα[1)]	Συχνές
Ρινίτιδα	Όχι συχνές
Κυστίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Αγγειοοίδημα[2)]	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Αϋπνία	Συχνές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία[2)]	Συχνές
Υπαισθησία	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνές
Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συμφόρηση κόλπων του προσώπου	Όχι συχνές
Παραγωγικός βήχας	Όχι συχνές
Ερεθισμός του λαιμού	Όχι συχνές
Επίσταξη	Όχι συχνές
Παράδοξος βρογχόσπασμος[2)]	Μη γνωστές
Δυσφωνία[2)]	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Ξηροστομία	Συχνές
Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
Δυσπεψία	Όχι συχνές
Τερηδόνα των οδόντων	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Εξάνθημα	Όχι συχνές
Κνησμός[2)]	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Άλγος στα άνω και κάτω άκρα	Όχι συχνές
Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουρολοίμωξη[2)]	Συχνές
Δυσουρία	Όχι συχνές
Κατακράτηση ούρων	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση	Όχι συχνές
Εξασθένιση	Όχι συχνές

1) Πιο συχνά για το γλυκοπυρρόνιο παρά για το εικονικό φάρμακο στη 12 μηνη βάση δεδομένων μόνο 2) Έχουν ληφθεί αναφορές υπερευαισθησίας κατά την κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε σχέση με την χρήση του Tovanor Breezhaler. Οι αναφορές αυτές έγιναν οικειοθελώς από ένα πληθυσμό ακαθόριστου μεγέθους, και για αυτό δεν είναι πάντα δυνατός ο αντικειμενικός υπολογισμός της συχνότητας ή ο καθορισμός της αιτιολογικής συσχέτισης με την έκθεση στο φάρμακο. Επομένως, η συχνότητα υπολογίσθηκε με βάση την κλινική εμπειρία. 3) Παρατηρήθηκε πιο συχνά για το γλυκοπυρρόνιο παρά για το εικονικό φάρμακο σε ενήλικες >75 ετών μόνο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Στη συγκεντρωτική εξάμηνη βάση δεδομένων, η συχνότητα της ξηροστομίας ήταν 2,2 % έναντι 1,1 %, της αϋπνίας 1,0 % έναντι 0,8 % και της γαστρεντερίτιδας 1,4 % έναντι 0,9 % για το Tovanor Breezhaler και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ξηροστομία αναφέρθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας με διάμεση διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, στο 40 % των περιπτώσεων τα συμπτώματα συνεχίστηκαν για ολόκληρη την περίοδο των 6 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν νέα περιστατικά ξηροστομίας για τους μήνες 7-12. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Υψηλές δόσεις γλυκοπυρρονίου μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα για τα οποια η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται. Οξεία δηλητηρίαση μετά από ακούσια από του στόματος κατάποση καψακίων Tovanor Breezhaler είναι απίθανο να συμβεί λόγω της μικρής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας (περίπου 5 %). Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και η συνολική συστηματική έκθεση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 150 μικρογραμμαρίων βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου (ισοδύναμο με 120 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου) σε υγιείς εθελοντές ήταν αντίστοιχα περίπου 50 φορές και 6 φορές υψηλότερα από τη μέγιστη και συνολική έκθεση σε σταθερή κατάσταση που επιτεύχθηκε με τη συνιστώμενη δόση (44 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως) του Tovanor Breezhaler και ήταν καλά ανεκτά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για ασθένειες απόφραξης αεραγωγών, αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03BB06 Μηχανισμός δράσης Το Tovanor Breezhaler είναι ένας εισπνεόμενος μακράς δράσης ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα (αντιχολινεργικό) για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Τα παρασυμπαθητικά νεύρα είναι η κύρια βρογχοσυσταλτική νευρική οδός στους αεραγωγούς, και ο χολινεργικός τόνος αποτελεί το βασικό αναστρέψιμο στοιχείο της απόφραξης της ροής του αέρα στη ΧΑΠ. Το γλυκοπυρρόνιο δρα αναστέλλοντας τη βρογχοσυσταλτική δράση της ακετυλοχολίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, κι επομένως διαστέλλει τους αεραγωγούς. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής του μουσκαρινικού υποδοχέα. Η επιλεκτικότητα για τους ανθρώπινους υποδοχείς M3 έχει καταδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή για τους ανθρώπινους υποδοχείς M2 χρησιμοποιώντας μελέτες πρόσδεσης ραδιοσημασμένου μορίου. Έχει ταχεία έναρξη δράσης, όπως αποδεικνύεται από τις παρατηρούμενες κινητικές παραμέτρους της σύνδεσης/αποσύνδεσης με τον υποδοχέα και την έναρξη δράσης μετά από εισπνοή σε κλινικές μελέτες. Η μακράς διάρκειας δράση μπορεί να αποδοθεί μερικώς στις παρατεταμένες συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στους πνεύμονες όπως υποδηλώνεται από την παρατεταμένη ημιζωή αποβολής του γλυκοπυρρονίου μετά την εισπνοή μέσω της συσκευής εισπνοής Tovanor Breezhaler σε αντίθεση με την ημιζωή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III περιελάμβανε δύο μελέτες φάσης III: μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 μηνών και μία ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 μηνών (ανοικτή μελέτη με τιοτρόπιο 18 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως), και οι δύο σε ασθενείς με κλινική διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ΧΑΠ. *Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία* Το Tovanor Breezhaler, χορηγούμενο άπαξ ημερησίως σε δόσεις των 44 μικρογραμμαρίων παρείχε σταθερά στατιστικά σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο, FEV_1, μέγιστη ζωτική χωρητικότητα, FVC, και εισπνεόμενη χωρητικότητα, IC) σε μία σειρά από κλινικές μελέτες. Σε μελέτες φάσης III, βρογχοδιασταλτική δράση παρατηρήθηκε εντός 5 λεπτών μετά την πρώτη δόση και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του 24-ώρου μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων από την πρώτη δόση. Δεν παρατηρήθηκε εξασθένιση της βρογχοδιασταλτικής

δράσης με την πάροδο του χρόνου στις μελέτες διάρκειας 6 και 12 μηνών. Το μέγεθος της επίδρασης εξαρτιόταν από τον βαθμό της αναστρεψιμότητας του περιορισμού της ροής του αέρα στην αρχική τιμή (εξετάστηκε χορηγώντας ένα βραχείας-δράσης ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα): Οι ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (<5 %) παρουσίασαν γενικά χαμηλότερη βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε σχέση με ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (≥5 %). Στις 12 εβδομάδες (κύριο καταληκτικό σημείο), το Tovanor Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV_1 κατά 72 ml στους ασθενείς με το χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας (<5 %) και κατά 113 ml στους ασθενείς με έναν υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την αρχική τιμή (≥5 %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,05). Στη μελέτη διάρκειας 6 μηνών, το Tovanor Breezhaler αύξησε τον FEV_1 μετά την πρώτη δόση με βελτίωση 93 ml εντός 5 λεπτών και 144 ml εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση της δόσης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (και στις δύο περιπτώσεις p<0,001). Στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών, οι βελτιώσεις ήταν 87 ml στα 5 λεπτά και 143 ml στα 15 λεπτά (και στις δύο περιπτώσεις p<0,001). Στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών, το Tovanor Breezhaler επέφερε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις του FEV_1 σε σχέση με το τιοτρόπιο στις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση την ημέρα 1 και στην εβδομάδα 26, και αριθμητικά μεγαλύτερες τιμές για τον FEV_1 στις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση από ότι το τιοτρόπιο κατά την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 52. Οι τιμές του FEV_1 στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης (24 ώρες μετά τη δόση) ήταν παρόμοιες ανάμεσα στην πρώτη δόση και με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά από 1 έτος χορήγησης της δόσης. Στις 12 εβδομάδες (κύριο καταληκτικό σημείο), το Tovanor Breezhaler αύξησε τον κατώτατο FEV_1 κατά 108 ml στη μελέτη διάρκειας 6 μηνών και κατά 97 ml στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών έναντι του εικονικού φαρμάκου (και οι δύο p<0,001). Στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών, η βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου για το τιοτρόπιο ήταν 83 ml (p<0,001). *Συμπτωματικές εκβάσεις* Το Tovanor Breezhaler χορηγούμενο σε δόσεις των 44 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως μείωσε στατιστικά σημαντικά την αναπνευστική δυσχέρεια όπως αξιολογήθηκε από το Δείκτη Δύσπνοιας Μετάβασης (TDI). Σε συγκεντρωτική ανάλυση των κεντρικών μελετών διάρκειας 6 και 12 μηνών, ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Tovanor Breezhaler ανταποκρίθηκαν με βελτίωση κατά 1 βαθμό ή περισσότερο σύμφωνα με την εστιακή βαθμολογία TDI την εβδομάδα 26 έναντι του εικονικού φαρμάκου (58,4 % και 46,4 % αντίστοιχα, p<0,001). Αυτά τα ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν τιοτρόπιο, εκ των οποίων το 53,4 % ανταποκρίθηκε με βελτίωση κατά 1 βαθμό ή μεγαλύτερη (p=0,009 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Το Tovanor Breezhaler άπαξ ημερησίως έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, η οποία μετρήθηκε με χρήση του Ερωτηματολογίου St. George για το Αναπνευστικό (SGRQ). Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των κεντρικών μελετών διάρκειας 6 και 12 μηνών, διαπιστώθηκε ότι ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν Tovanor Breezhaler ανταποκρίθηκε με βελτίωση κατά 4 βαθμούς ή περισσότερο σύμφωνα με το SGRQ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 26 (57,8 % και 47,6 % αντίστοιχα, p<0,001). Για τους ασθενείς που ελάμβαναν τιοτρόπιο, το 61,0 % ανταποκρίθηκε με βελτίωση κατά 4 βαθμούς ή μεγαλύτερη σύμφωνα με το SGRQ (p=0,004 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). *Μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ* Στις κεντρικές μελέτες 6 και 12 μηνών έγινε συλλογή δεδομένων των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Και στις δύο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μια μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση (καθορίζεται με βάση την ανάγκη για θεραπεία με συστεμικά κορτικοστεροειδή και/ή αντιβιοτικά ή εισαγωγή σε νοσοκομείο) μειώθηκε. Στην μελέτη 6 μηνών, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μια μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση ήταν 17,5 % για το Tovanor Breezhaler και 24,2 % για το εικονικό φάρμακο (Βαθμός κινδύνου: 0,69, p=0,023), και στην μελέτη των 12 μηνών ήταν 32,8 % για το Tovanor Breezhaler και 40,2 % για το εικονικό φάρμακο (Βαθμός κινδύνου: 0,66, p=0,001). Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των 6 πρώτων μηνών της θεραπείας των μελετών διάρκειας 6 και 12 μηνών, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο το Tovanor Breezhaler παρέτεινε στατιστικά σημαντικά τον χρόνο έως την πρώτη μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση και μείωσε το ποσοστό των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ (0,53 παροξύνσεις/έτος έναντι 0,77 παροξύνσεις/έτος, p<0,001). Η συγκεντρωτική ανάλυση επίσης έδειξε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tovanor Breezhaler και παρουσίασαν μια παρόξυνση που απαιτούσε νοσηλεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1,7 % έναντι 4,2 %, p=0,003). *Άλλες επιδράσεις* Το Tovanor Breezhaler άπαξ ημερησίως μείωσε στατιστικά σημαντικά τη χρήση φαρμάκου διάσωσης (σαλβουταμόλη) κατά 0,46 εισπνοές ανά ημέρα (p=0,005) σε διάστημα 26 εβδομάδων και κατά 0,37 εισπνοές ανά ημέρα (p=0,039) σε διάστημα 52 εβδομάδων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις μελέτες διάρκειας 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Σε μία μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων στην οποία η ανοχή στην άσκηση εξετάστηκε μέσω κυκλοεργομέτρου σε υπομέγιστο (80%) φόρτο εργασίας (έλεγχος υπομέγιστου φόρτου εργασίας), το Tovanor Breezhaler χορηγούμενο το πρωί, μείωσε τη δυναμική υπερδιάταση και βελτίωσε το χρονικό διάστημα διατήρησης της άσκησης από την πρώτη δόση και έπειτα. Την πρώτη ημέρα της θεραπείας, η εισπνεόμενη χωρητικότητα κατά τη σωματική δραστηριότητα βελτιώθηκε κατά 230 ml και ο χρόνος αντοχής στην άσκηση παρουσίασε βελτίωση κατά 43 δευτερόλεπτα (αύξηση 10 %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μετά την πάροδο τριών εβδομάδων θεραπείας, η βελτίωση της εισπνεόμενης χωρητικότητας με το Tovanor Breezhaler ήταν παρόμοια με την πρώτη ημέρα (200 ml), ο χρόνος αντοχής στην άσκηση, ωστόσο, είχε αυξηθεί κατά 89 δευτερόλεπτα (αύξηση 21 %), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το Tovanor Breezhaler βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση της δύσπνοιας και της δυσφορίας των κάτω άκρων κατά την άσκηση όπως μετρήθηκε με τη χρήση της κλίμακας Borg. Το Tovanor Breezhaler μείωσε επίσης τη δύσπνοια κατά την ανάπαυση όπως μετρήθηκε με τη χρήση του Δείκτη Δύσπνοιας Μετάβασης. *Δευτερεύουσες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις* Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη μέση καρδιακή συχνότητα ή στο διάστημα QTc με το Tovanor Breezhaler σε δόσεις έως και 176 μικρογραμμαρίων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT σε 73 υγιείς εθελοντές, η εφάπαξ εισπνεόμενη δόση γλυκοπυρρονίου 352 μικρογραμμαρίων (8 φορές η θεραπευτική δόση) δεν παρέτεινε το διάστημα QTc και μείωσε ελαφρώς την καρδιακή συχνότητα (μέγιστη επίδραση -5,9 bpm, μέση επίδραση μέσα σε 24 ώρες -2,8 bpm) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση στην καρδιακή συχνότητα και το διάστημα QTc των 150 μικρογραμμαρίων βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου (ισοδύναμο με 120 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου) χορηγούμενων ενδοφλεβίως διερευνήθηκε σε νέους υγιείς εθελοντές. Μέγιστες εκθέσεις (C_{max}) περίπου 50 φορές υψηλότερες από ότι μετά την εισπνοή 44 μικρογραμμαρίων γλυκοπυρρονίου σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν και δεν προκάλεσαν ταχυκαρδία ή παράταση του QTc. Παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση στην καρδιακή συχνότητα (μέση διαφορά σε διάστημα 24 ωρών -2 bpm σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), που είναι γνωστή επίδραση της χαμηλής έκθεσης σε αντιχολινεργικές ενώσεις σε υγιή νεαρά άτομα. Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tovanor Breezhaler σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΧΑΠ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Απορρόφηση Μετά από εισπνοή από του στόματος με χρήση της συσκευή εισπνοής Tovanor Breezhaler, το γλυκοπυρρόνιο απορροφήθηκε ταχέως επιτυγχάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε 5 λεπτά μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του γλυκοπυρρονίου μετά από εισπνοή μέσω του Tovanor Breezhaler εκτιμήθηκε σε περίπου 45 % της παρεχόμενης δόσης. Περίπου το 90 % της συστηματικής έκθεσης μετά από εισπνοή οφείλεται στην πνευμονική απορρόφηση και το 10 % οφείλεται στη γαστρεντερική απορρόφηση. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης του γλυκοπυρρονίου επιτεύχθηκε εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας. Η μέση μέγιστη και κατώτατη συγκέντρωση του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση για δοσολογικό σχήμα 44 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως ήταν 166 πικογραμμάρια/ml και 8 πικογραμμάρια/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στο γλυκοπυρρόνιο σε σταθερή κατάσταση (AUC στη διάρκεια του 24 ώρου μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων) ήταν περίπου 1,4- έως 1,7 φορές υψηλότερη από ότι μετά την πρώτη δόση. Κατανομή Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του γλυκοπυρρονίου σε σταθερή κατάσταση ήταν 83 λίτρα και ο όγκος κατανομής στην τελική φάση ήταν 376 λίτρα. Ο εμφανής όγκος κατανομής στην τελική φάση μετά από εισπνοή ήταν σχεδόν 20 φορές μεγαλύτερος, που αντικατοπτρίζει τη βραδύτερη αποβολή μετά την εισπνοή. Η *in vitro* σύνδεση του γλυκοπυρρονίου με πρωτεΐνη στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν 38 % ως 41 % σε συγκεντρώσεις από 1 έως 10 νανογραμμάρια/ml. Βιομετασχηματισμός Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* έδειξαν σταθερές μεταβολικές οδούς για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Παρατηρήθηκε υδροξυλίωση μέσω της οποίας παράγονται διάφοροι μόνο- και δι-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, καθώς και άμεση υδρόλυση που οδηγεί στο σχηματισμό ενός παραγώγου του καρβοξυλικού οξέος (M9). *In vivo*, το M9 σχηματίζεται από το κλάσμα της δόσης του εισπνεόμενου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου το οποίο καταπίνεται. Συζεύγματα γλυκουρονιδίου και/ή θειικά συζεύγματα του γλυκοπυρρονίου βρέθηκαν στα ανθρώπινα ούρα μετά από επαναλαμβανόμενες εισπνοές και αντιστοιχούν σε περίπου 3 % της δόσης. Πολλαπλά ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP συμβάλλουν στον οξειδωτικό βιομετασχηματισμό του γλυκοπυρρονίου. Η αναστολή ή επαγωγή του μεταβολισμού του γλυκοπυρρονίου είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της συστηματικής έκθεσης στη δραστική ουσία. *In vitro* μελέτες αναστολής κατέδειξαν ότι το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο δε διαθέτει σημαντική δυνατότητα αναστολής των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4/5, των μεταφορέων εκροής MDR1, MRP2 ή MXR, και των μεταφορέων πρόσληψης OCT1 ή OCT2. *In vitro* μελέτες επαγωγής ενζύμων δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντική επαγωγή με βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο για τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, ή για το UGT1A1 και τους μεταφορείς MDR1 και MRP2. Αποβολή Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση [^{3}H]-σημασμένου βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου σε ανθρώπους, η μέση απέκκριση στα ούρα της ραδιενέργειας σε 48 ώρες ανήλθε σε 85 % της δόσης. Ένα επιπλέον 5 % της δόσης βρέθηκε στη χολή. Η νεφρική αποβολή του αρχικού φαρμάκου ανέρχεται σε περίπου 60 έως 70 % της ολικής κάθαρσης του συστηματικά διαθέσιμου γλυκοπυρρονίου, ενώ οι διαδικασίες μη-νεφρικής κάθαρσης αντιστοιχούν περίπου στο 30 έως 40 %. Η κάθαρση μέσω των χοληφόρων συμβάλει στη μη-νεφρική κάθαρση, αλλά η πλειονότητα της μη-νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι οφείλεται στο μεταβολισμό. Η μέση νεφρική κάθαρση του γλυκοπυρρονίου μετά από εισπνοή κυμαίνεται στα 17,4 και 24,4 λίτρα/ώρα. Η ενεργητική σωληναριακή έκκριση συμβάλλει στη νεφρική αποβολή του γλυκοπυρρονίου. Έως και 23% της παρεχόμενης δόσης βρέθηκε στα ούρα ως αρχικό φάρμακο. Οι συγκεντρώσεις του γλυκοπυρρονίου στο πλάσμα μειώθηκαν κατά πολυφασικό τρόπο. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν πολύ μεγαλύτερος μετά την εισπνοή (33 έως 57 ώρες) σε σύγκριση με την ενδοφλέβια (6,2 ώρες) και την από του στόματος (2,8 ώρες) χορήγηση. Το μοντέλο αποβολής υποδηλώνει παρατεταμένη πνευμονική απορρόφηση και/ή μεταφορά του γλυκοπυρρονίου στη συστηματική κυκλοφορία στις 24 ώρες και άνω μετά από εισπνοή. Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα Σε ασθενείς με ΧΑΠ η συστηματική έκθεση και η ολική απέκκριση του γλυκοπυρρονίου στα ούρα σε φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση αυξήθηκε περίπου ανάλογα με τη δόση στο δοσολογικό εύρος των 44 έως 176 μικρογραμμαρίων. Ειδικοί πληθυσμοί Ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ΧΑΠ, προσδιόρισε το σωματικό βάρος και την ηλικία ως παράγοντες που συμβάλλουν στη διακύμανση της συστηματικής έκθεσης ανάμεσα στους ασθενείς. Το Tovanor Breezhaler 44 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε όλες τις ομάδες ηλικίας και σωματικού βάρους. Το φύλο, το καθεστώς καπνίσματος και η αρχική μέτρηση του FEV_1 δεν είχαν εμφανή επίδραση στη συστηματική έκθεση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μεταξύ των Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών μετά από εισπνοή βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου. Δεν διατίθενται επαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για άλλες εθνικότητες ή φυλές. *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το γλυκοπυρρόνιο αποβάλλεται κυρίως από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω της νεφρικής απέκκρισης. Η μείωση του ηπατικού μεταβολισμού του γλυκοπυρρονίου δε θεωρείται ότι οδηγεί σε κλινικά σημαντική αύξηση της συστηματικής έκθεσης. *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* Η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει τη συστηματική έκθεση του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου. Μέτρια μέση αύξηση της συνολικής συστηματικής έκθεσης (AUC_{last}) έως 1,4 φορές παρατηρήθηκε σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και έως 2,2 φορές σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με ΧΑΠ με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2), το Tovanor Breezhaler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση, το Tovanor Breezhaler θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στις ιδιότητες του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ως ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα συμπεριλαμβάνονται η ήπια έως μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε σκύλους, η θολερότητα του φακού σε αρουραίους και οι αναστρέψιμες μεταβολές που σχετίζονται με μειωμένες αδενικές εκκρίσεις σε αρουραίους και σκύλους. Ήπια ευερεθιστότητα ή μεταβολές προσαρμογής στην

αναπνευστική οδό παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Όλα αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο. Το γλυκοπυρρόνιο δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή σε κουνέλια μετά τη χορήγηση διά εισπνοής. Η γονιμότητα και η προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν σε αρουραίους. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες του, δε διέσχισαν σημαντικά το φραγμό του πλακούντα σε ποντίκια, κουνέλια και σκύλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών του) εκκρίνεται στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων και ανέρχεται σε έως 10 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα από ότι στο αίμα της μητέρας. Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο. Μελέτες καρκινογένεσης σε διαγονιδιακά ποντίκια με από του στόματος χορήγηση και σε αρουραίους με χορήγηση διά εισπνοής δεν κατέδειξαν καρκινογένεση για συστηματικές εκθέσεις (AUC) κατά περίπου 53 φορές υψηλότερες στα ποντίκια και κατά 75 φορές υψηλότερες στους αρουραίους σε σχέση με τη μέγιστη συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση των 44 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Περιεχόμενο του καψακίου Μονοϋδρική λακτόζη, Μαγνήσιο στεατικό **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια Κάθε συσκευή εισπνοής πρέπει να απορρίπτεται μετά από χρήση 30 ημερών. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη, ώστε να προστατεύονται από την υγρασία και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το Tovanor Breezhaler είναι συσκευή εισπνοής εφάπαξ δόσεων. Το στέλεχος και το κάλυμμα της συσκευής εισπνοής είναι λευκά και κατασκευάζονται από ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, τα πλήκτρα εξώθησης κατασκευάζονται από μεθυλικό μεθακρυλικό ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο. Οι βελόνες και τα ελατήρια κατασκευάζονται από ανοξείδωτο χάλυβα. Κάθε κυψέλη περιέχει είτε 6 είτε 10 σκληρά καψάκια. Διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης από PA/Alu/PVC Μονή συσκευασία που περιέχει 6x1, 10x1, 12x1 ή 30x1 σκληρά καψάκια, με μια συσκευή εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30x1) σκληρά καψάκια και 3 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 96 (4 συσκευασίες των 24x1) σκληρά καψάκια και 4 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (15 συσκευασίες των 10x1) σκληρά καψάκια και 15 συσκευές εισπνοής. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (25 συσκευασίες των 6x1) σκληρά καψάκια και 25 συσκευές εισπνοής. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η συσκευή εισπνοής που παρέχεται με κάθε νέα συνταγή. Κάθε συσκευή εισπνοής πρέπει να απορρίπτεται μετά από χρήση 30 ημερών.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Αφαιρέστε το πώμα.

Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής:
Κρατήστε σφιχτά τη βάση της συσκευής εισπνοής και γείρετε το επιστόμιο.
Έτσι ανοίγει η συσκευή εισπνοής.

Προετοιμάστε το καψάκιο:
Αφαιρέστε μία από τις κυψέλες από την κάρτα κυψελών σχίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.
Πάρτε μία κυψέλη και αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση ώστε να φανεί το καψάκιο.
Μη σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου.

Αφαιρέστε το καψάκιο:
Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.
Με στεγνά χέρια, αφαιρέστε το καψάκιο από την κυψέλη.
Μην καταπίνετε το καψάκιο.

Εισάγετε το καψάκιο:
Τοποθετήστε το καψάκιο στο θάλαμο του καψακίου.

Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο επιστόμιο.

Κλείστε τη συσκευή εισπνοής:
Κλείστε τη συσκευή εισπνοής μέχρι να ακούσετε «**κλικ**».

Τρυπήστε το καψάκιο:
• Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής σε όρθια θέση με το επιστόμιο στραμμένο προς τα πάνω.
• Τρυπήστε το καψάκιο πιέζοντας σταθερά τα δύο πλευρικά πλήκτρα συγχρόνως. **Κάντε το μόνο μία φορά.**
• Θα πρέπει να ακούσετε ένα «**κλικ**» καθώς διατρυπάται το καψάκιο.

Αφήστε εντελώς τα πλευρικά πλήκτρα.

Εκπνεύστε:
Πριν τοποθετήσετε το επιστόμιο στο στόμα σας, εκπνεύστε εντελώς.

Μη φυσήξετε στο επιστόμιο.

Εισπνεύστε το φάρμακο:
Για να εισπνεύσετε το φάρμακο βαθιά στους αεραγωγούς σας:
• Κρατήστε τη συσκευή εισπνοής, όπως φαίνεται στην εικόνα. Τα πλευρικά πλήκτρα θα πρέπει να βρίσκονται δεξιά και αριστερά. Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.
• Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα σας και κλείστε σφιχτά τα χείλη σας γύρω του.
• Εισπνεύστε γρήγορα, αλλά σταθερά και όσο βαθιά μπορείτε.
Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.

Σημείωση:
Καθώς εισπνέετε μέσω της συσκευής εισπνοής, το καψάκιο περιστρέφεται στο θάλαμο και θα πρέπει να το ακούτε να στροβιλίζεται. Θα αισθανθείτε μια γλυκιά γεύση καθώς εισέρχεται το φάρμακο στους πνεύμονές σας.

Εάν δεν ακούσετε ήχο στροβιλισμού:
Το καψάκιο ενδέχεται να έχει κολλήσει στο θάλαμο του καψακίου. Εάν συμβεί αυτό:
• Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής και χαλαρώστε προσεκτικά το καψάκιο, χτυπώντας απαλά τη βάση της συσκευής εισπνοής. **Μην πιέζετε τα πλευρικά πλήκτρα.**
• Εισπνεύστε πάλι το φάρμακο, επαναλαμβάνοντας τα βήματα 9 και 10.

Κρατήστε την αναπνοή:
Αφού εισπνεύσετε το φάρμακο:
• **Κρατήστε την αναπνοή σας** για τουλάχιστον 5-10 δευτερόλεπτα ή για όσο μπορείτε με άνεση, ενώ βγάζετε τη συσκευή εισπνοής από το στόμα σας.
• Έπειτα εκπνεύστε.
• Ανοίξτε τη συσκευή εισπνοής για να δείτε εάν έχει απομείνει τυχόν κόνις στο καψάκιο.

Εάν έχει απομείνει κόνις στο καψάκιο:
• Κλείστε τη συσκευή εισπνοής.
• Επαναλάβετε τα βήματα 9 έως 12.
Οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να αδειάσουν το καψάκιο με μία ή δύο εισπνοές.

Πρόσθετες πληροφορίες
Ορισμένοι άνθρωποι περιστασιακά βήχουν λίγο μετά από την εισπνοή του φαρμάκου. Εάν συμβεί σε εσάς, μην ανησυχείτε. Εφόσον το καψάκιο είναι άδειο, έχετε λάβει αρκετό φάρμακο.

Αφού ολοκληρώσετε τη λήψη της ημερήσιας Tovanor Breezhaler δόσης σας:
• Ανοίξτε πάλι το επιστόμιο και αφαιρέστε το άδειο καψάκιο, χτυπώντας το απαλά για να εξέλθει από το θάλαμο του καψακίου. Τοποθετήστε το άδειο καψάκιο στα οικιακά απορρίμματα.
• Κλείστε τη συσκευή εισπνοής και επανατοποθετήστε το πώμα.

Μην αποθηκεύετε τα καψάκια στη συσκευή εισπνοής Tovanor Breezhaler.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/12/790/001-008 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 28.09.2012 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 15 Σεπτεμβρίου 2016 **11. Ενδεικτική Λιανική Τιμή** TOVANOR BREEZHALER INHPD.CAP 50mcg/CAP ή 44mcg/DOSE BTx30x1 καψάκιο σε BLIST (alu/alu) + 1 συσκευή εισπνοής 34,82 (Δελτίο Τιμών 12-06-2017). Σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει. Τρόπος διάθεσης: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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

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

Caprelsa®
vandetanib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** -Caprelsa 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. -Caprelsa 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** -Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βανδετανίμπης. - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg βανδετανίμπης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο) -Στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένη τη σήμανση "Z100" στη μια πλευρά. - Στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένη τη σήμανση "Z300" στη μια πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Caprelsa ενδείκνυται για τη θεραπεία επιθετικού και συμπτωματικού μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς (ΜΚΘ) σε ασθενείς με ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Για ασθενείς στους οποίους η παρουσία της μετάλλαξης του ογκογονιδίου Rearranged during Transfection (RET) δεν είναι γνωστή ή είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι το όφελος μπορεί να είναι μικρότερο, προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία (βλέπε σημαντικές πληροφορίες στις παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του ΜΚΘ και στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων και έμπειρο στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Επιτρέπεται μόνο μια χορήγηση ανά συνταγή. Για περαιτέρω χορήγηση, απαιτείται νέα συνταγή. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg μια φορά ημερησίως, λαμβανόμενο με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα περίπου κάθε ημέρα. Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Σε περίπτωση που απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που ξέχασε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε. Στους ασθενείς που χορηγείται Caprelsa πρέπει να δίνεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να ενημερώνονται για τους κινδύνους του Caprelsa (βλέπε επίσης φύλλο οδηγιών). *Διάρκεια* Η βανδετανίμπη μπορεί να χορηγείται έως ότου οι ασθενείς με ΜΚΘ δεν επωφελούνται περαιτέρω από τη θεραπεία. *Προσαρμογές της δόσης* Θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το διάστημα QTc πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξη της να γίνεται με μειωμένη δόση όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ημερήσια δόση των 300 mg μπορεί να μειωθεί σε 200 mg (δύο δισκία των 100 mg), και στη συνέχεια σε 100 mg εφόσον κριθεί απαραίτητο. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα. Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής των 19 ημερών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να μην παρέλθουν ταχέως (βλέπε παράγραφο 4.4). *Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Επομένως, η βανδετανίμπη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς. *Ηλικιωμένοι* Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη βανδετανίμπη σε ασθενείς με ΜΚΘ ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα. *Νεφρική δυσλειτουργία* Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε εθελοντές με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δείχνει ότι η έκθεση στη βανδετανίμπη μετά από εφάπαξ δόση αυξάνεται έως και κατά 1,5, 1,6 και 2 φορές αντίστοιχα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση χαμηλότερη από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα για τα 300 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα: απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 200 mg για 5 από τους 6 ασθενείς. Η αρχική δόση θα μπορούσε να μειωθεί σε 200 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 200 mg δεν έχουν ωστόσο τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4). Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι τα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. *Ηπατική δυσλειτουργία* Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τρόπος χορήγησης Στην περίπτωση ασθενών με δυσκολία κατάποσης, τα δισκία βανδετανίμπης μπορούν να διασπαρούν σε μισό ποτήρι μη ανθρακούχου πόσιμου νερού. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα υγρά. Το δισκίο πρέπει να τοποθετηθεί σε νερό, χωρίς να συνθλιβεί, ανακατεύοντας μέχρι να διασπαρεί (περίπου 10 λεπτά), ενώ η προκύπτουσα διασπορά πρέπει να καταπίνεται αμέσως. Τυχόν υπολείμματα στο ποτήρι πρέπει να αναμιγνύονται με μισό ποτήρι νερό και να καταπίνονται. Το υγρό μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας. **4.3 Αντενδείξεις** -Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.-Συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QTc.-Ασθενείς με διάστημα QTc υψηλότερο των 480 msec.-Ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμπης με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστό ότι παρατείνουν επίσης το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes): Αρσενικό, σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμιφαίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III (βλέπε παράγραφο 4.5). -Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Δεδομένων των σχετικών κινδύνων, είναι σημαντικός ο περιορισμός της θεραπείας με βανδετανίμπη σε ασθενείς που έχουν αντικειμενική ανάγκη θεραπείας, δηλαδή με συμπτωματική επιθετική πορεία της νόσου. Η συμπτωματική νόσος ή η εξελισσόμενη νόσος από μόνες τους δεν είναι αρκετές για να για να αιτιολογήσουν την ανάγκη θεραπείας με βανδετανίμπη. Ο ρυθμός της μεταβολής των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών όπως της καλσιτονίνης (CTN) και/ή του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) καθώς και ο ρυθμός μεταβολής του μεγέθους του όγκου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (watchful waiting), μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή όχι μόνο των ασθενών που χρήζουν θεραπείας, αλλά και του βέλτιστου χρόνου έναρξης της θεραπείας με βανδετανίμπη. **Παράταση διαστήματος QTc και Κοιλιακή Ταχυκαρδία Δίκην Ριπιδίου (Torsades de Pointes)**

Η βανδετανίμπη σε δόση 300 mg συσχετίζεται με σημαντική και δοσοεξαρτώμενη παράταση του QTc (μέση τιμή 28 msec, διάμεση τιμή 35 msec). Οι πρώτες παρατάσεις του QT προέκυψαν συχνότερα στους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, αλλά συνέχισαν να προκύπτουν για πρώτη φορά και μετά από αυτόν το χρόνο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βανδετανίμπης (19 ημέρες) καθιστά την παράταση αυτή του QTc ιδιαίτερα προβληματική (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μια μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκε παράταση του QTc άνω των 500 msec στο 11% των ασθενών με ΜΚΘ, που έλαβαν βανδετανίμπη σε δόση των 300 mg ημερησίως. Η παράταση του QTc στο ΗΚΓ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) και κοιλιακή ταχυκαρδία έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βανδετανίμπη 300 mg ημερησίως. Ο κίνδυνος της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8). Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με βανδετανίμπη σε ασθενείς των οποίων το διάστημα QTc του ΗΚΓ είναι άνω των 480 msec. Η βανδετανίμπη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), εκτός εάν έχουν διορθωθεί όλοι οι παράγοντες κινδύνου που συνέβαλαν στην εμφάνιση της κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η βανδετανίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Θα πρέπει να διενεργούνται ΗΚΓ και μετρήσεις στα επίπεδα ορού καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) πριν την έναρξη της θεραπείας, και σε διαστήματα 1, 3, 6 και 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες για τουλάχιστον ένα έτος. Το πρόγραμμα αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται κατά την περίοδο, που ακολουθεί τη μείωση της δόσης λόγω παράτασης του διαστήματος QTc και κατόπιν διακοπής της δόσης για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων. Θα πρέπει επίσης να διενεργούνται ΗΚΓ και αιματολογικές εξετάσεις, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια καθώς και ακολούθως αυτής της περιόδου. Η συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του διαστήματος QTc θα πρέπει να συνεχισθεί.Το κάλιο ορού, το μαγνήσιο ορού και το ασβέστιο ορού θα πρέπει να διατηρούνται εντός του φυσιολογικού εύρους προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ. Απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση του QTc, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε περίπτωση διάρροιας, αύξησης της διάρροιας/αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικής διαταραχής και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν το QTc αυξηθεί σημαντικά αλλά παραμείνει κάτω από 500 msec, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Η συγχορήγηση της βανδετανίμπης με ουσίες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc του ΗΚΓ αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμπης με την ονδανσετρόνη (βλέπε παράγραφο 4.5). **Οι ασθενείς που εμφανίζουν μια μόνο τιμή διορθωμένου διαστήματος QTc ≥500 msec θα πρέπει να διακόπτουν τη λήψη βανδετανίμπης. Η δοσολογία μπορεί να ξεναρχίσει σε χαμηλότερη δόση αφού επιβεβαιωθεί η επαναφορά του διαστήματος QTc στα προ της θεραπείας επίπεδα και έχει πραγματοποιηθεί διόρθωση πιθανής διαταραχής των ηλεκτρολυτών.**

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome ή Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS) Το PRES αποτελεί σύνδρομο υποφλοιώδους αγγειογενούς οιδήματος, που διαγιγνώσκεται μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI) του εγκεφάλου και έχει παρατηρηθεί όχι συχνά με τη θεραπεία βανδετανίμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το PRES έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη ως μονοθεραπεία. Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται για κάθε ασθενή που εμφανίζει σπασμούς, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει σπασμούς, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση. **Κατάσταση ογκογονιδίου Rearranged during transfection (RET)Ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET μπορεί να έχουν μειωμένο όφελος από τη θεραπεία με βανδετανίμπη και ο λόγος οφέλους/κινδύνου για την ομάδα αυτή των ασθενών μπορεί κατά συνέπεια να διαφέρει από εκείνον της ομάδας των ασθενών με μεταλλάξεις RET. Για ασθενείς στους οποίους η κατάσταση της μετάλλαξης RET θα μπορούσε να είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι το όφελος μπορεί να είναι μικρότερο, προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία και η επιλογή χρήσης της βανδετανίμπης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά λόγω των κινδύνων, που σχετίζονται με τη θεραπεία. Επομένως συνιστάται η διενέργεια εξέτασης για τη μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET. Κατά την εξακρίβωση του καθεστώτος της μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα ιστού κατά το διάστημα έναρξης της θεραπείας, εφόσον είναι εφικτό, παρά κατά την περίοδο της διάγνωσης (βλέπε παραγράφους 4.1 και 5.1).** Δερματικές αντιδράσεις Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων αντιδράσεων φωτοευαισθησίας και συνδρόμου παλαμο πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη.Οι ήπιες έως μέτριες δερματικές αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν με συμπτωματική θεραπεία, ή με μείωση ή διακοπή της δόσης. Για τις πιο σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson), συνιστάται να παραπέμπεται ο ασθενής προς αναζήτηση επείγουσας συμβουλής.Συνιστάται προσοχή κατά την έκθεση στον ήλιο με χρήση προστατευτικής ενδυμασίας και/ή αντηλιακής προστασίας λόγω του πιθανού κινδύνου αντιδράσεων φωτοευαισθησίας, που σχετίζονται με τη θεραπεία με βανδετανίμπη. Διάρροια Η διάρροια αποτελεί σύμπτωμα σχετιζόμενο με τη νόσο καθώς και γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βανδετανίμπης. Για την αντιμετώπιση της διάρροιας συνιστώνται οι συνήθεις αντιδιαρροϊκοί παράγοντες. Το QTc και οι ηλεκτρολύτες του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα. Εάν εκδηλωθεί σοβαρού βαθμού διάρροια (βαθμού 3-4 κατά CTCAE), η βανδετανίμπη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να βελτιωθεί η διάρροια. Μόλις υπάρξει βελτίωση, η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει σε μειωμένη δόση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Αιμορραγία Η χορήγηση βανδετανίμπης σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ενδοκρανιακή αιμορραγία.Καρδιακή ανεπάρκεια Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της βανδετανίμπης. Ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Υπέρταση Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη έχει παρατηρηθεί υπέρταση, περιλαμβανομένης υπερτασικής κρίσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση υπέρτασης και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Εφόσον δεν μπορεί να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση με ιατρική αντιμετώπιση, η βανδετανίμπη δεν θα πρέπει να επαναχορηγηθεί μέχρι να ελεγχθεί ιατρικά η αρτηριακή πίεση. Μπορεί να κριθεί απαραίτητη η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8) Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεδομένου ότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2). Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη. Η πλειονότητα των αυξήσεων αποκαθίσταται κατά τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ άλλες παρέρχονται μετά από διακοπή της θεραπείας διάρκειας 1-2 εβδομάδων. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης. Διάμεση πνευμονοπάθεια Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη έχει παρατηρηθεί Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, η θεραπεία με βανδετανίμπη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεση διερεύνηση. Εφόσον επιβεβαιωθεί ILD, η βανδετανίμπη θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπεία. Επαγωγείς του CYP3A4 Η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5). CTN χαμηλότερη των 500 pg/ml Το όφελος της βανδετανίμπης σε ασθενείς με επίπεδα CTN χαμηλότερα των 500 pg/ml δεν έχει καθοριστεί, επομένως η χρήση σε ασθενείς με CTN < 500 pg/ml θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση της βανδετανίμπης. **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς Όσοι συνταγογραφούν το Caprelsa πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα Έγγραφα Πληροφόρησης των Ιατρών και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης της θεραπείας. Οι συνταγογράφοι πρέπει να συζητούν τους κινδύνους της θεραπείας με Caprelsa με τον ασθενή. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα δίνεται στον ασθενή με κάθε συνταγή. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις *Επίδραση της βανδετανίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα* Σε υγιή άτομα, η έκθεση για τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρεάστηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με εφάπαξ δόση βανδετανίμπης των 800 mg. Η βανδετανίμπη είναι αναστολέας του οργανικού κατιονικού 2 (OCT2) μεταφορέα. Σε υγιή άτομα με φυσικό τύπο (wild type) για OCT2 η $AUC_{(0-t)}$ και C_{max} για τη μετφορμίνη (υπόστρωμα) αυξήθηκαν κατά 74% και 50% αντίστοιχα και η CLR για τη μετφορμίνη μειώθηκε κατά 52% όταν συγχορηγήθηκε με βανδετανίμπη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μετφορμίνη και βανδετανίμπη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση μετφορμίνης. Σε υγιή άτομα η $AUC_{(0-t)}$ και C_{max} για τη διγοξίνη (υπόστρωμα P-gp) αυξήθηκαν κατά 23% και 29% αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκαν λόγω της αναστολής του P-gp από την βανδετανίμπη. Επιπλέον, η επίδραση βραδυκαρδίας της διγοξίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια, συνιστάται η απαραίτητη κλινική (π.χ. ΗΚΓ) και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και βανδετανίμπη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση διγοξίνης. (Για την παρακολούθηση της βανδετανίμπης, βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Αναφορικά με άλλα υποστρώματα P-gp όπως η δαβιγατράνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση συνδυασμού με βανδετανίμπη. *Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βανδετανίμπη* Σε υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της βανδετανίμπης (εφάπαξ δόση των 300 mg) και του ισχυρού αναστολέα CYP3A4, ιτρακοναζόλη (επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg, μία φορά ημερησίως). Σε υγιείς άρρενες συμμετέχοντες, η έκθεση στη βανδετανίμπη μειώθηκε κατά 40% όταν συγχορηγήθηκε με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, ριφαμπικίνη. Η χορήγηση της βανδετανίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε υγιή άτομα η C_{max} της βανδετανίμπης μειώθηκε κατά 15% ενώ η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμπη δεν επηρεάστηκε όταν συγχορηγήθηκε με ομεπραζόλη. Ούτε η C_{max} αλλά ούτε και η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμπη επηρεάστηκαν όταν συγχορηγήθηκαν με ρανιτιδίνη. Κατά συνέπεια δεν απαιτείται αλλαγή στη δόση της βανδετανίμπης όταν η βανδετανίμπη συγχορηγείται είτε με ομεπραζόλη είτε με ρανιτιδίνη. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις Η χολική απέκκριση της αμετάβλητης βανδετανίμπης αποτελεί μία από τις οδούς απέκκρισης της βανδετανίμπης. Η βανδετανίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης διαστηριζόμενης αντοχής 2 (multidrug resistance protein, MRP2), της p-γλυκοπρωτεΐνης (p-glycoprotein, P-gp) ή της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP). *Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc* Έχει καταδειχθεί ότι η βανδετανίμπη παρατείνει το διάστημα QTc του ΗΚΓ. Έχει αναφερθεί όχι συχνή κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι επίσης παρατείνουν το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) είτε αντενδείκνυται είτε δεν συνιστάται, ανάλογα με τις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. -Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3): Σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμιφαίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αρσενικό, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III -Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται: Μεθαδόνη, αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, χλωροπρομαζίνη, σουλπιρίδη, ζουκλοπενθιξόλη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη και λουμεφαντρίνη.Εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να γίνουν μη συνιστώμενοι συνδυασμοί με βανδετανίμπη με επιπλέον παρακολούθηση του διαστήματος QTc του ΗΚΓ, εκτίμηση των ηλεκτρολυτών και περαιτέρω έλεγχο κατά την έναρξη ή την επιδείνωση της διάρροιας.Τα αποτελέσματα μιας μελέτης φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση με ονδανσετρόνη σε υγιείς ασθενείς φάνηκε να έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της βανδετανίμπης, ωστόσο είχε μια μικρή αθροιστική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc της τάξης των 10 ms. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμπη. Σε περίπτωση συγχορήγησης της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμπη, απαιτείται προσεκτικότερη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών του ορού και του ΗΚΓ και επιθετική αντιμετώπιση των τυχόν μη φυσιολογικών εξετάσεων. Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, η χρήση αντιπηκτικών είναι συχνή. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ενδοατομική μεταβλητότητα της ανταπόκρισης στην αντιπηκτική αγωγή και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και της χημειοθεραπείας, συνιστάται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), εφόσον αποφασισθεί η θεραπεία του ασθενούς με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών μετά από την τελευταία δόση. Εγκυμοσύνη Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα. Όπως αναμένεται από τις φαρμακολογικές της δράσεις, η βανδετανίμπη έχει δείξει σημαντικές επιδράσεις σε όλα τα στάδια της αναπαραγωγής θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η βανδετανίμπη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει βανδετανίμπη, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο εμβρυϊκών ανωμαλιών, ή αποβολής. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται σε έγκυες γυναίκες μόνον εφόσον το πιθανό όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμπης σε γυναίκες που θηλάζουν. Η βανδετανίμπη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα επίμυων και ανιχνεύονται στο πλάσμα κουταβιών μετά από χορήγηση σε επίμυες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 5.3)Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βανδετανίμπη. Γονιμότητα Η βανδετανίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων επίμυων, ωστόσο επηρέασε τη γονιμότητα των θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να καταδειχθούν οι επιδράσεις της βανδετανίμπης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κόπωση και θαμπή όραση και οι ασθενείς που εκδηλώνουν τα συγκεκριμένα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Γενική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, εξάνθημα, ναυτία, υπέρταση και κεφαλαλγία. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη ως θεραπεία για ΜΚΘ. Η συχνότητα τους παρουσιάζεται στον Πίνακα 1, ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς των Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III), όπου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) κατά MedDRA στο επίπεδο προτιμώμενου όρου και στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζονται ως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Η παράγραφος αυτή περιλαμβάνει μόνο δεδομένα που προέκυψαν από ολοκληρωμένες μελέτες, όπου είναι γνωστή η έκθεση του ασθενούς. **Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες και κατηγορία οργανικού συστήματος** Κατηγορία Οργανικού Συστήματος **Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις **Πολύ συχνές** Ρινοφαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοιμώξεις **Συχνές** Πνευμονία, σηψαιμία, γρίπη, κυστίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, λαρυγγίτιδα, θυλακίτιδα, δοθιήνας, μυκητιασική λοίμωξη, πυελονεφρίτιδα **Όχι συχνές** Σκωληκοειδίτιδα, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, κυτταρίτιδα, απόστημα του κοιλιακού τοιχώματος Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος **Συχνές** Υποθυρεοειδισμός *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* **Πολύ Συχνές** Μειωμένη όρεξη, Υπασβεστιαιμία **Συχνές** Υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση, υπονατριαιμία **Όχι συχνές** Πλημμελής θρέψη *Ψυχιατρικές διαταραχές* **Πολύ Συχνές** Αϋπνία, Κατάθλιψη **Συχνές** Άγχος *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* **Πολύ Συχνές** Κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσαισθησία, ζάλη **Συχνές** Τρόμος, λήθαργος, απώλεια της συνείδησης, διαταραχές της ισορροπίας, δυσγευσία **Όχι συχνές** Σπασμός, κλόνος, εγκεφαλικό οίδημα *Οφθαλμικές διαταραχές* **Πολύ Συχνές** Θαμπή όραση, δομική μεταβολή του κερατοειδούς (περιλαμβανομένων εναποθέσεων του κερατοειδούς και θολερότητας του κερατοειδούς) **Συχνές** Διαταραχή όρασης, όραση δίκην φωτοστεφάνου, φωτοψία, γλαύκωμα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, κερατοπάθεια Καταρράκτης, διαταραχές της προσαρμογής *Καρδιακές διαταραχές* **Πολύ Συχνές** Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ (*) (**) **Όχι συχνές** Καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού, κοιλιακή αρρυθμία και καρδιακή ανακοπή *Αγγειακές διαταραχές* **Πολύ Συχνές** Υπέρταση **Συχνές** Υπερτασική κρίση, ισχαιμικά αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου* **Συχνές** Επίσταξη, αιμόπτυση, πνευμονίτιδα **Όχι συχνές** Αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία από εισρόφηση *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* **Πολύ Συχνές** Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία **Συχνές** Κολίτιδα, ξηροστομία, στοματίτιδα, δυσφαγία, δυσκοιλιότητα, γαστρίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα **Όχι συχνές** Παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, ειλεός, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ακράτεια κοπράνων *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* **Συχνές** Χολολιθίαση *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* **Πολύ Συχνές** Αντίδραση φωτοευαισθησίας, εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων ακμής, ξηροδερμίας, δερματίτιδας, κνησμού), διαταραχή ονύχων **Συχνές** Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, αλωπεκία **Όχι συχνές** Πομφολυγώδης δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* **Πολύ Συχνές** Πρωτεϊνουρία, νεφρολιθίαση Συχνές Δυσουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση **Όχι συχνές** Χρωματουρία, ανουρία *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* **Πολύ Συχνές** Εξασθένιση, κόπωση, πόνος, οίδημα **Συχνές** Πυρεξία **Όχι συχνές** Καθυστερημένη επούλωση *Παρακλινικές εξετάσεις* **Πολύ Συχνές** Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ **Συχνές** Αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ορού, σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη κρεατινίνη αίματος **Όχι συχνές** Αυξημένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αμυλάση ορού* 13,4% των ασθενών της βανδετανίμπης είχαν QTc (Bazett's) ≥ 500 ms σε σύγκριση με 1,0% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Η παράταση QTcF ήταν > 20 ms σε άνω του 91% των ασθενών, > 60 ms σε 35%, > 100 ms σε 1,7%. Σε οκτώ επί τοις εκατό των ασθενών η δόση μειώθηκε λόγω παράτασης του QTc.** περιλαμβανομένων δύο θανάτων ασθενών με QTc > 550 ms (ένας λόγω σηψαιμίας και ένας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) Συμβάματα όπως κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes), σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, διάμεση πνευμονοπάθεια (μερικές φορές θανατηφόρα) και PRES (RPLS) έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία βανδετανίμπης. Αναμένεται ότι τα συγκεκριμένα θα ήταν όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη για ΜΚΘ. Οφθαλμικά συμβάματα όπως θαμπή όραση είναι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη για ΜΚΘ. Προγραμματισμένες εξετάσεις με σχισμοειδή λυχνία αποκάλυψαν θολερότητα του κερατοειδούς (σπειροειδείς κερατοπάθειες) σε ασθενείς υπό αγωγή. Ωστόσο, δεν απαιτείται η τακτική διενέργεια εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία για τους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη. Σε διαφορετικές διάρκειες έκθεσης, τα διάμεσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ασθενών που έλαβαν βανδετανίμπη αυξήθηκαν κατά 0,5-1, 5 g/dl σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με βανδετανίμπη και τα ενδεχόμενα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και τη βαρύτητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εξανθήματος, διάρροιας και υπέρτασης, σε πολλαπλές δόσεις των 300 mg και άνω, από μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα της παράτασης του QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Ιδίως η σοβαρού βαθμού διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι επόμενες δόσεις πρέπει να διακόπτονται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να διασφαλιστεί η μη εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, δηλ. διενέργεια ΗΚΓ εντός 24ώρου για να εκτιμηθεί η παράταση του QTc. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερδοσολογία μπορεί να παραταθούν λόγω της μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της βανδετανίμπης (βλέπε παράγραφο 5.2). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Πυρήνας δισκίου Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διϋδρικό Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη Κροσποβιδόνη (τύπου A) Ποβιδόνη (K 29-32) Στεατικό μαγνήσιο Επικάλυψη λεπτού υμενίου Υπρομελλόζη Πολυαιθυλενογλυκόλη (300) Διοξείδιο τιτανίου (E171) **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κυψέλες PVC/PVDC/Alu, σφραγισμένες με κάλυμμα αλουμινίου, που κάθε μια περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.6.6Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης Καμία ειδική υποχρέωση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** AstraZeneca AB SE 151 85 SödertäljeΣουηδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/11/749/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Φεβρουαρίου 2012 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουαρίου 2015 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu Ενδεικτική λιανική τιμή -Caprelsa 100 mg **Χ.Τ.: 1.445,65€ Ν.Τ.: 1.299,81€ Λ.Τ.: 1.597,52€** 1.631,33€-Caprelsa 300 mg **Χ.Τ.: 4.329,00€ Ν.Τ.: 3.892,18€ Λ.Τ.: 4.680,51€**

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

GZ09.CAPR.16.07.0112a

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο. Σκληρό λευκό καψάκιο μήκους 19.2 mm, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «ALE» στο κάλυμμα και την ένδειξη «150 mg» στο κύριο μέρος του καψακίου. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει alectinib υδροχλωρικό, ισοδύναμο με 150 mg alectinib. *Έκδοχο (α) με γνωστή δράση:* Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 33,7 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 6 mg νατρίου (ως λαουρυλοθείϊκό νάτριο). **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στο alectinib ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** ***Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα:*** Περιστατικά ILD/ πνευμονίτιδας έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Alecensa (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ενδεικτικά πνευμονίτιδας. Το Alecensa θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ILD/ πνευμονίτιδα και θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση που δεν έχει ταυτοποιηθεί κανένα άλλο πιθανό αίτιο ILD/ πνευμονίτιδας. ***Ηπατοτοξικότητα:*** Σε ασθενείς που συμμετείχαν σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673) με το Alecensa σημειώθηκαν αυξήσεις στις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρασφεράσης (AST) μεγαλύτερες από 5 φορές του ULN καθώς και αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από 3 φορές του ULN (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία (76% των ασθενών με αυξήσεις στα επίπεδα της ηπατικής αμινοτρανσφεράσης και 60% των ασθενών με αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης) αυτών των συμβάντων σημειώθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας. Στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761 και NP28673), δύο ασθενείς με Βαθμού 3-4 αυξήσεις στα επίπεδα των AST/ALT είχαν τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με βιοψία του ήπατος. Ταυτόχρονες αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST μεγαλύτερες από ή ίσες με 3 φορές επί το ULN και επίπεδα ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερα από ή ίσα με 2 φορές επί το ULN, με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, εκδηλώθηκαν σε έναν ασθενή υπό θεραπεία στις κλινικές μελέτες του Alecensa. Η ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ALT, της AST, και της ολικής χολερυθρίνης θα πρέπει να ελέγχεται κατά την έναρξη της θεραπείας και έπειτα κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας. Στη συνέχεια, η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά διαστήματα, καθώς τα συμβάντα ενδέχεται να σημειωθούν μετά από 3 μήνες, με συχνότερο έλεγχο σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης και της χολερυθρίνης. Βάσει της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου, η χορήγηση του Alecensa θα πρέπει να ανασταλεί και να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση, ή να διακοπεί οριστικά. ***Σοβαρή μυαλγία και αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK):*** Μυαλγία ή μυοσκελετικός πόνος σημειώθηκε στο 31% των ασθενών στις βασικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673) με το Alecensa. Η επίπτωση της Βαθμού 3 μυαλγίας/μυοσκελετικού πόνου ήταν 1.2%. Οι δόσεις χρειάστηκε να τροποποιηθούν στο 0.8% των ασθενών εξαιτίας μυαλγίας/μυοσκελετικού πόνου. Αυξήσεις στα επίπεδα της CPK σημειώθηκαν στο 46% των 219 ασθενών με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα για τη CPK στις βασικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673) με το Alecensa. Η επίπτωση των αυξήσεων της CPK Βαθμού 3 ήταν 5.0%. Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση των επιπέδων της CPK σε Βαθμού 3 ήταν 14 ημέρες. Τροποποιήσεις της δόσης λόγω της αύξησης της CPK σημειώθηκαν στο 4.0% των ασθενών (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν τυχόν ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία. Τα επίπεδα της CPK θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε δύο εβδομάδες για τον πρώτο μήνα της θεραπείας και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στους ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα. Βάσει της βαρύτητας της αύξησης των επιπέδων της CPK, η χορήγηση του Alecensa θα πρέπει να ανασταλεί, κατόπιν να συνεχιστεί ή να μειωθεί η δόση. ***Βραδυκαρδία:*** Συμπτωματική βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί με το Alecensa (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε περίπτωση ασυμπτωτικής βραδυκαρδίας. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτωματική βραδυκαρδία ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα, τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και τα αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να αξιολογούνται και η θεραπεία με Alecensa θα πρέπει να προσαρμόζεται. ***Φωτοευαισθησία:*** Φωτοευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία έχει αναφερθεί με τη χορήγηση του Alecensa (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια λήψης Alecensa, και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς η χρήση αντιηλιακού ευρέως φάσματος Υπεριώδους Α (UVA)/ Υπεριώδους Β (UVB) ακτινοβολίας και προστατευτικού βαλσάμου χειλιών (SFP ≥50) ώστε να συνεισφέρουν στην προστασία από πιθανό ηλιακό έγκαυμα. ***Γυναίκες με αναπαραγωγική ικάνοτητα:*** Το Alecensa ενδέχεται να προκαλέσει εμβρϋική βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa με αναπαραγωγική ικάνοτητα πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη τελευταία δόση του Alecensa. ***Δυσανεξία στη λακτόζη:*** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, μίας συγγενούς ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. ***Περιεχόμενο σε νάτριο:*** Η συνιστώμενη ημερήσια δόση (1.200 mg) του Alecensa περιέχει 2,1 mmol (ή 48 mg) νατρίου. Θα πρέπει αυτό να λαμβάνεται υπ' όψη από ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** ***Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:*** Η ασφάλεια του Alecensa έχει αξιολογηθεί σε 253 ασθενείς, οι οποίοι συμμετείχαν σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673), με ALK-θετικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) υπό θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 600 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Alecensa ήταν 11 μήνες. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) (≥ 20%) ήταν η δυσκοιλιότητα (36%), το οίδημα (34%, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, του γενικευμένου οιδήματος, του οιδήματος των βλεφάρων, του περικογχικού οιδήματος), η μυαλγία (31%, συμπεριλαμβανομένης της μυαλγίας και του μυοσκελετικού πόνου) και η ναυτία (22%). ***Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:*** Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν Alecensa στις βασικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας, και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: 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). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Περίληψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADRs) σε ασθενείς που έλαβαν Alecensa σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ADRs) (MedDRA)	**Alecensa N=253**		
	Όλοι οι βαθμοί (%)	**Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)**	**Βαθμοί 3-4 (%)**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία[1)]	16	Πολύ συχνές	2.0
Οφθαλμικές διαταραχές			
Διαταραχές της όρασης[2)]	12	Πολύ συχνές	0
Καρδιακές διαταραχές			
Βραδυκαρδία [3)]	7.9	Συχνές	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα	0.4	Όχι συχνές	0.4
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Διάρροια	18	Πολύ συχνές	1.2
Έμετος	13	Πολύ συχνές	0.4
Δυσκοιλιότητα	36	Πολύ συχνές	0
Ναυτία	22	Πολύ συχνές	0.4
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη [4)]	0.8	Όχι συχνές	0.8
Αυξημένη AST	16	Πολύ συχνές	2.8
Αυξημένη ALT	14	Πολύ συχνές	3.2
Αυξημένη Χολερυθρίνη [3)]	17	Πολύ συχνές	3.2
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα [6)]	20	Πολύ συχνές	0.4
Φωτοευαισθησία	12	Πολύ συχνές	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία[7)]	31	Πολύ συχνές	1.2
Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος	13	Πολύ συχνές	3.6
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	6.7	Συχνές	0.4
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Οίδημα [8)]	34	Πολύ συχνές	0.8

*Δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 5

1) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αναιμίας και μειωμένης αιμοσφαιρίνης

2) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών θαμπής όρασης, μειωμένης όρασης, εξιδρώματος του υαλοειδούς σώματος, μειωμένης οπτικής οξύτητας, ασθενωπίας, και διπλωπίας

3) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών βραδυκαρδίας και φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας

4) συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς με αναφορά όρου MedDRA φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης καθώς και ενός ασθενούς με αναφορά Βαθμού 4 αυξημένων επιπέδων AST και ALT, ο οποίος είχε τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος

5) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, υπερχολερυθριναιμίας και αυξημένης συζευγμένης χολερυθρίνης

6) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, ερυθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, κνησμώδους εξανθήματος και κηλιδώδους εξανθήματος

7) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών μυαλγίας και μυοσκελετικού πόνου

8) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών περιφερικού οιδήματος, οιδήματος, γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος βλεφάρου, περικογχικού οιδήματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα: Σοβαρή ILD/ πνευμονίτιδα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Alecensa. Στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673), 1 στους 253 ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa (0,4%) εμφάνισε Βαθμού 3 ILD. Αυτό το σύμβαν οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Δεν υπήρξαν θανατηφόρα περιστατικά ILD. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ενδεικτικά της πνευμονίτιδας (βλ. παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις). ***Ηπατοτοξικότητα:*** Στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673) δύο ασθενείς με Βαθμού 3-4 αυξήσεις στα επίπεδα των AST/ALT είχαν τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος. Ενα από αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με το Alecensa. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αυξημένων επιπέδων AST και ALT (16% και 14% αντιστοίχως) αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673). Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά αυτά ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2, ενώ περιστατικά Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 2.8% και 3.2% των ασθενών, αντιστοίχως. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν παροδικά και απέδραμαν μετά από την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Alecensa (αναφέρθηκαν για το 1.2% και 3.2% των ασθενών, αντιστοίχως) ή μείωση δόσης (1.6% και 0.8%, αντιστοίχως). Στο 1.2% και 1.6% των ασθενών, η αύξηση των AST και ALT, αντιστοίχως, οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Στις βασικές μελέτες, ανεπιθύμητες αντιδράσεις αύξησης της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 17% των ασθενών υπό θεραπεία με Alecensa στις πιλοτικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673). Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2. Βαθμού 3 περιστατικά αναφέρθηκαν στο 3.2% των ασθενών. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν παροδικά και απέδραμαν μετά από προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Alecensa (4.7% των ασθενών) ή μείωση δόσης (2.8%). Σε 4 ασθενείς (1.6%), η αύξηση της χολερυθρίνης οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Ταυτόχρονες αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST μεγαλύτερες από ή ίσες με τρεις φορές επί το ULN και επίπεδα ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερα από ή ίσα με δύο φορές επί το ULN, με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, σημειώθηκαν σε έναν ασθενή (0.2%) υπό θεραπεία στις κλινικές μελέτες του Alecensa. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ALT, της AST και της ολικής χολερυθρίνης όπως περιγράφεται στην παρ. Ειδικές προειδοποιήσεις. ***Βραδυκαρδία:*** Περιστατικά βραδυκαρδίας (7.9%) Βαθμού 1 ή 2 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673). 44 από τους 221 ασθενείς (20%) υπό θεραπεία με Alecensa που είχαν μετρήσεις καρδιακού ρυθμού μετά από τη δόση, είχαν τιμές κάτω από 50 χτύπους ανά λεπτό. Οι ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό βραδυκαρδίας που να οδηγήσει σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. ***Σοβαρή μυαλγία και αυξήσεις της CPK:*** Περιστατικά μυαλγίας (31%), συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων μυαλγίας (25%) και του μυοσκελετικού πόνου (7.5%) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673). Τα συμβάντα αυτά ήταν στην πλειοψηφία τους Βαθμού 1 ή 2 και τρεις ασθενείς (1.2%) εμφάνισαν συμβάν Βαθμού 3. Τροποποιήσεις δόσης της θεραπείας με Alecensa λόγω αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων απαιτήθηκαν μόνο σε δύο ασθενείς (0.8%) Η θεραπεία Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας αυτών των περιστατικών με μυαλγία. Αυξήσεις στα επίπεδα της CPK σημειώθηκαν στο 46% των 219 ασθενών με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα για τη CPK στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673) με το Alecensa. Η επίπτωση των αυξήσεων της CPK σε Βαθμού 3 ήταν 5,0%. Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση της CPK σε Βαθμού 3 ήταν 14 ημέρες. Τροποποιήσεις της δόσης λόγω της αύξησης της CPK σημειώθηκαν στο 4,0% των ασθενών, η θεραπεία με Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας της αύξησης της CPK. ***Γαστρεντερικές επιδράσεις :*** Η δυσκοιλιότητα (36%), η ναυτία (22%), η διάρροια (18%) και ο έμετος (13%) ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες γαστρεντερικές (ΓΕ) αντιδράσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Βαθμού 3 συμβάντα αναφέρθηκαν για τη διάρροια (1.2%), τη ναυτία (0.4%) και τον έμετο (0.4%). Αυτά τα περιστατικά δεν οδήγησαν σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των συμβάντων δυσκοιλιότητας, ναυτίας, διάρροιας και/ή εμέτου ήταν 18 ημέρες. Η συχνότητα των συμβάντων μειώθηκε μετά από τον πρώτο μήνα της θεραπείας. ***Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:*** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, , Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: 16 Φεβρουαρίου 2017.** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού

Προτεινόμες προς έγκριση τιμές: Λ.Τ.: € 6.130,47 Ν.Τ.: € 5.098,03

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ 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. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:
TAGRISSO 40mg δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 40mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής). TAGRISSO 80mg δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 80mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:
4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:
Το TAGRISSO ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) θετικό στη μετάλλαξη T790M του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:
Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISSO πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι απαραίτητο να προσδιορίζεται η κατάσταση μετάλλαξης T790M του EGFR. Η κατάσταση της μετάλλαξης T790M του EGFR πρέπει να προσδιορίζεται εφαρμόζοντας μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο (βλέπε παράγραφο 4.4). Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 80mg οσιμερτινίμπης άπαξ ημερησίως έως την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Εάν παραλειφθεί μια δόση του TAGRISSO, η δόση πρέπει να αναπληρώνεται εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Το TAGRISSO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα καθημερινά. *Προσαρμογές της δόσης:* Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της δοσολογίας και/ή μείωση της δόσης με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, τότε η δόση πρέπει να μειωθεί σε 40mg λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Οδηγίες μείωσης της δόσης για τοξικότητες που προκύπτουν από ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πληροφορίες προσαρμογής της δόσης του TAGRISSO σε περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών

Όργανο Στόχος	Ανεπιθύμητη ενέργεια[α]	Τροποποίηση της δόσης
Αναπνευστικό	Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα	Οριστική διακοπή του TAGRISSO
Καρδιακό	Διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή, εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481msec, τότε εκ νέου έναρξη με μειωμένη δόση (40mg)
	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 (80mg) ή σε χαμηλότερη δόση (40mg)
	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

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

Ειδικοί Πληθυσμοί: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνοτική προέλευση και τις συνήθειες καπνίσματος του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη ≤ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) >ULN ή ολική χολερυθρίνη >1,0 έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ωστόσο απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του TAGRISSO σε αυτούς τους ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).*Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου [κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) <15mL/min, υπολογισμένη μέσω της εξίσωσης Cockcroft και Gault], ή υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISSO σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από 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 50mL μη ανθρακούχου νερού. 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 διασφαλίζεται ότι δεν παραμένει κάποιο υπόλειμμα και στη συνέχεια να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προστίθενται άλλα υγρά. Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως ανωτέρω αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των 15mL για την αρχική διασπορά και 15mL για την έκπλυση του υπολείμματος. Τα προκύπτοντα 30mL υγρού πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινογαστρικού σωλήνα με επαρκείς εκπλύσεις νερού. Η διασπορά και τα υπολείμματα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό.

4.3 Αντενδείξεις:
Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το βαλσαμόχορτο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:
Προσδιορισμός κατάστασης της μετάλλαξης T790M του EGFR: Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται η κατάσταση μετάλλαξης T790M 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 T790M σε εξαχθέν από τον όγκο DNA (από δείγμα ιστού ή πλάσματος). Ο θετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης T790M 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 διενέργεια 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 θανατηφόρος Διάμεση Πμευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με τη Διάμεση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έχρηζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) αναφέρθηκαν σε 2,9% και ήταν θανατηφόρες σε 0,3% των 1221 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών. ILD ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 11/411 (2,7%) των ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στις δύο Φάσης ΙΙ μελέτες, εκ των οποίων 0,7% ήταν Βαθμού 3 ή 4 και 1% ήταν θανατηφόρες. Η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 6,2% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,2% σε ασθενείς Ασιατικής εθνοτικής προέλευσης και 2,4% σε μη Ασιάτες ασθενείς. (Βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση 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 μόνιμα και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται.
Παράταση του διαστήματος QTc: Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISSO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες AURAex ή AURA2 (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρεμίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσιμερτινίμπης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να πραγματοποιείται περιοδική παρακολούθηση με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ) και τη μέτρηση ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή και εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481msec, τότε να αρχίζει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η οσιμερτινίμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οσιμερτινίμπης. Η οσιμερτινίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της BCRP. Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσιμερτινίμπης: *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης Ι της οσιμερτινίμπης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγχορήγηση με 200 mg ιτρακοναζόλης δις ημερησίως (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οσιμερτινίμπης (αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C_{max} κατά 20%). Κατά συνέπεια, οι αναστολείς του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν την έκθεση της οσιμερτινίμπης. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα. Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσιμερτινίμπης: Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οσιμερτινίμπης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγχορηγήθηκε με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στον μεταβολίτη, AZ5104, μειώθηκε κατά 82% όσον αφορά στην AUC και 78% όσον αφορά στη C_{max}. Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών επαγωγέων του CYP3A (π.χ. Φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης και καρβαμαζεπίνης) με το TAGRISSO. Μέτριου βαθμού επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. βοσεντάνη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οσιμερτινίμπη 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 βαλσαμόχορτου αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). *Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό οξύ στην οσιμερτινίμπη:* Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οσιμερτινίμπης. 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 οσιμερτινίμπη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP. Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με τη ροσουβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP) αύξησε την AUC και τη C_{max} της ροσουβαστατίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγές με διάθεση εξαρτώμενη από την BCRP και στενό θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονα χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με σιμβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) μείωσε την AUC και τη C_{max} της σιμβαστατίνης 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 έχουν μελετηθεί άλλες ενζυμικές αλληλεπιδράσεις ελεγχόμενες από τον υποδοχέα Χ του πρεγνάνιου (PXR) εκτός του CYP3A4. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Τα δεδομένα ασφάλειας του TAGRISSO αφορούν στην έκθεση 411 ασθενών με ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν δόση 80mg ημερησίως. Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα ασφάλειας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADR) ήταν διάρροια (42%) και εξάνθημα (24%). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και βαθμού 4 σε αμφότερες τις μελέτες ήταν 26% και 1,2% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80mg άπαξ ημερησίως, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ADR εμφανίστηκαν σε 2,2% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη φυσιολογικών εργαστηριακών παραμέτρων ήταν 3,2%. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Ο Πίνακας 2 παραθέτει τις συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες αναφέρθηκαν συχνά από ασθενείς που έλαβαν το TAGRISSO. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ταξινομημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η κατηγορία συχνότητας που αντιστοιχεί σε κάθε ADR βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III και ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10)· συχνές (≥1/100 έως <1/10)· όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)· σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)· πολύ σπάνιες (<1/10.000)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Η τρέχουσα παράγραφος περιλαμβάνει μόνον δεδομένα που προέκυψαν από ολοκληρωμένες μελέτες, όπου είναι γνωστή η έκθεση των ασθενών. Τα δεδομένα του Πίνακα 2 είναι αθροιστικά, από τη μελέτη επέκτασης AURA (Φάση ΙΙ) και τη μελέτη AURA 2· συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του TAGRISSO.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που αναφέρθηκαν στις μελέτες AURA[a]

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE)[β]	Συχνότητα βαθμού 3-4 κατά CTCAE
Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια[a]	Συχνή (2,7%)[δ]	0,7%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνή (42%)	1%
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή (12%)	0%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα[a]	Πολύ συχνή (41%)	0,5%
	Ξηροδερμία[αγ]	Πολύ συχνή (31%)	0%
	Παρώνυχία[ε]	Πολύ συχνή (25%)	0%
	Κνησμός	Πολύ συχνή (14%)	0%
Παρακλινικές εξετάσεις (ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συνιστούν μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTCAE)	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος[η]	Πολύ συχνη (54%)	1,2%
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος[η]	Πολύ συχνή (67%)	1,2%
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος[η]	Πολύ συχνή (33%)	3,4%

[a]Αθροιστικά δεδομένα της μελέτης επέκτασης AURA (Φάση ΙΙ) και της μελέτης AURA 2· συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του TAGRISSO. [β]Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0. [γ]Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομοδοποιημένων όρων: Διάμεση πνευμονοπάθεια και πνευμονίτιδα. [δ]Αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις συμβάντων βαθμού 5 (θανατηφόρων) κατά CTCAE. [ε]Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων για ΑΣ εξανθημάτων: Εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, ερύθημα, θυλακίτιδα, ακμή, δερματίτιδα και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή. [αγ] Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Ξηροδερμία, ρωγμές δέρματος, ξήρωση, έκζεμα. [ζ]Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διαταραχή της κοίτης των ονύχων, φλεγμονή της κοίτης όνυχα, ευαισθησία της κοίτης όνυχα, δυσχρωματισμός όνυχα, διαταραχή όνυχα, δυστροφία όνυχα, λοίμωξη των ονύχων, ραβδώσεις ονύχων, ρήξη όνυχα, ονυχόλυση, ονυχομάδηση, παρώνυχία. [η]Αναπαριστά τη συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: *Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD):* Στις μελέτες Φάσης ΙΙ, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 6,2% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,2% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής προέλευσης και 2,4% σε μη Ασιάτες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που ομοιάζουν με την ILD ήταν 2,7 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.4). *Παράταση του διαστήματος QTc:* Από τους 411 ασθενείς των μελετών AURAex και AURA2, ένας ασθενής (λιγότερο από 1%) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500msec και 11 ασθενείς (2,7%) είχαν αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής με το TAGRISSO προέβλεψε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράτασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στη μελέτη AURAex ή την AURA2 (βλέπε παραγράφους 4.1 και 5.1). *Ηλικιωμένοι:* Από τον συνολικό αριθμό των ασθενών στις κλινικές μελέτης της οσιμερτινίμπης (N=411), 46% ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, από τους οποίους 13% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεώτερα άτομα (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επέφεραν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (23% έναντι 17%). Τα είδη των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς (32% έναντι 28%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των ατόμων αυτών και των νεότερων ατόμων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

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

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** KEYTRUDA 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg pembrolizumab. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab. Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1: Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1, θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επανέναρξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμείνει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινοπαθειών, οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα:* Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2, (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα:* Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα:* Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού 2 συμβάματα] και 1-2 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμού ≥ 3 συμβάματα) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα:* Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλείονται άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες:* Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινοπάθειες με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της υποφυσίτιδας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κετοξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπαθειών. Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένων του υποϋποφυσισμού και της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε συμπτωματική υποφυσίτιδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας Βαθμού 3 μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού ≤ 1. Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμό που βελτιώθηκε σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. *Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες:* Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία και εστιακοί επιληπτικοί σπασμοί που εμφανίζονται σε ασθενή με φλεγμονώδεις εστίες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα (βλ. παράγραφο 4.8). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανέναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμείνει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις: Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί. Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT) στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin: Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCT και του πιθανώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2, με λοίμωξη HIV, με ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST > 2,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε άτομα με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin, τα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης, είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου. Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή: Όλοι οι γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή με κάθε συνταγογράφηση. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Η ασφάλεια του pembrolizumab έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 3.194 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ή κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10 %) με το pembrolizumab ήταν κόπωση (22 %), κνησμός (15 %), εξάνθημα (13 %), διάρροια (12 %) και ναυτία (10 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε 3.194 ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε κλινικές δοκιμές αναφέρονται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: 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). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε κλινικές δοκιμές

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	αναιμία ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία, ηωσινοφιλία ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[α]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές Όχι συχνές	υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός[β] υποφυσίτιδα[γ], επινεφριδιακή ανεπάρκεια, θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές Όχι συχνές	μειωμένη όρεξη σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1[δ], υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία επιληψία, ληθαργος, περιφερική νευροπάθεια σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές Όχι συχνές	ξηροφθαλμία ραγοειδίτιδα[e]
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	πνευμονίτιδα[z], δύσπνοια, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	διάρροια, ναυτία κολίτιδα[η], έμετος, κοιλιακό άλγος[θ], δυσκοιλιότητα, ξηροστομία παγκρεατίτιδα[ι] διάτρηση του λεπτού εντέρου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα[κ]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	εξάνθημα[λ], κνησμός[μ] σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[ν], λεύκη[ξ], ξηροδερμία, ερύθημα, έκζεμα λειχηνοειδής κεράτωση[ο], ψωρίαση, αλωπεκία, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλλαγή χρώματος τριχών, βλατίδα οζώδες ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές Όχι συχνές	αρθραλγία, μυοσίτιδα[π], μυοσκελετικός πόνος[ρ], πόνος των άκρων, αρθρίτιδα[σ] τενοντοθηκίτιδα[τ]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	νεφρίτιδα[υ]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές Συχνές	κόπωση εξασθένιση, οίδημα[φ], πυρεξία, γριπποειδής συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές Όχι συχνές	αμινοτρανοφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανοφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη αμυλάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαιμία

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν. α. σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών) β. υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα) γ. υποφυσίτιδα (υποσυποφυσισμός) δ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση) ε. ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα) ζ. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια) η. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα και εντεροκολίτιδα) θ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας) ι. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία) κ. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα και επαγομενη από φάρμακο ηπατική βλάβη) λ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων) μ. κνησμός (κνίδωση, κνιδωση βλατιδώδης, γενικευμένος κνησμός και κνησμός γεννητικών οργάνων) ν. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, περφιγοειδές, σύνδρομο Stevens-Johnson και Βαθμού ≥ 3 των ακόλουθων: κνησμός, εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ψωριασόμορφη δερματίτιδα) ξ. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων) ο. λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας) π. μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση) ρ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραιβόκρανο) σ. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης) τ. τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, μυενίτιδα και άλγος τένοντα) υ. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο) φ. οίδημα (περιφερικά οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικόγχικό οίδημα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τρεις δοσολογίες (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4): Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα:* Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 113 (3,5 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 49 (1,5 %), σε 27 (0,8 %), σε 9 (0,3 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,1 μήνες (εύρος 2 ήμερες έως 19,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,2+ μήνες). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 48 (1,5 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 68 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα:* Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 56 (1,8 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 12 (0,4 %), σε 35 (1,1 %) και σε 2 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 16,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 8,7+ μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 15 (0,5 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 47 ασθενείς. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα:* Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 19 (0,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 4 (0,1 %), σε 12 (0,4 %) και σε 2 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 1,3 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 6 (0,2 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 15 ασθενείς. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα:* Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 11 (0,3 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 3 (0,1 %), σε 6 (0,2 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 4,9 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 12,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 10,5+ μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 4 (0,1 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 6 ασθενείς. *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες:* Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 18 (0,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 6 (0,2 %), σε 9 (0,3 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυσίτιδας ήταν 4,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 11,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 4,7 μήνες (εύρος 8+ ημέρες έως 12,7+ μήνες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 4 (0,1 %) ασθενείς. Η υποφυσίτιδα υποχώρησε σε 7 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 115 (3,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 27 (0,8 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 21,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 10 ημέρες έως 15,0+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 2 (0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 88 (77 %) ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 285 (8,9 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 204 (6,4 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 18,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 29,9+ μήνες). Ένας ασθενής (< 0,1 %) διέκοψε την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 67 (24 %) ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=241), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 14,1 % (για όλους τους βαθμούς σοβαρότητας) με 0,4 % σε Βαθμού 3. *Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin*: Από τους 23 ασθενείς με cHL που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, 6 ασθενείς (26 %) ανέπτυξαν νόσο αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD), σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος και 2 ασθενείς (9 %) ανέπτυξαν σοβαρή φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια (VOD) μετά από προετοιμασία μειωμένης έντασης, σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος. Οι 23 ασθενείς είχαν μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης από την επακόλουθη αλλογενή HSCT των 5,1 μηνών (εύρος: 0 - 26,2 μήνες). Ανοσογονικότητα: Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, σε 29 (1,8 %) από τους 1.619 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφάλειας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως περιγράφεται παρακάτω: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon , Hertfordshire EN11 9BU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/15/1024/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 02 Μαΐου 2017. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία. Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε: Ελλάδα: Τοπικός Αντιπρόσωπος MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Ελλάδα, Τηλ.: +30 210 9897 300, dpoc_greece@merck.com • Κύπρος: Τοπικός Αντιπρόσωπος Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700), cyprus_info@merck.com

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

ZALTRAP
aflibercept

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** ZALTRAP 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 25 mg aflibercept*. 1 φιαλίδιο των 4 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 100 mg aflibercept. 1 φιαλίδιο των 8 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 200 mg aflibercept. * Η δραστική ουσία Aflibercept παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου χάμστερ (CHO) K-1. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρα πυκνό διάλυμα). Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το ZALTRAP σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη/5-φθοριοουρακίλη/φυλλινικό οξύ) ενδείκνυται σε ενήλικες με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (MCRC) των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική ή έχει εξελιχθεί μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιέχει οξαλιπλατίνη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το ZALTRAP πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του ZALTRAP είναι 4 mg/kg βάρους σώματος που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση τουλάχιστον 1 ώρας, ακολουθούμενη από σχήμα FOLFIRI. Αυτό θεωρείται ως ένας κύκλος θεραπείας. Το δοσολογικό σχήμα FOLFIRI που χρησιμοποιείται είναι 180 mg/m² ιρινοτεκάνη με ενδοφλέβια έγχυση για τουλάχιστον 90 λεπτά και 400 mg/m² φυλλινικό οξύ (dl ρακεμικό μίγμα) με ενδοφλέβια έγχυση για τουλάχιστον 2 ώρες ταυτόχρονα, την πρώτη ημέρα, με χρήση γραμμής-Y, ακολουθούμενο από 400 mg/m² 5-φθοριοουρακίλης (5-FU) με ενδοφλέβια έγχυση εφόδου και 2400 mg/m² 5-FU (5-φθοριοουρακίλη) συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης για 46 ώρες. Ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες. Η θεραπεία με ZALTRAP θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή σε περίπτωση εμφάνισης μη αποδεκτής τοξικότητας. *Τροποποίηση της δόσης.* Το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4): • Σοβαρής αιμορραγίας • Γαστρεντερικής διάτρησης • Σχηματισμού συριγγίου • Μη επαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης με αντιϋπερτασική αγωγή ή την εμφάνιση υπερτασικής κρίσης ή υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας • Καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μειωμένο • Αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων • Φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων βαθμού 4 (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής) • Νεφρωσικού συνδρόμου ή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας • Σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων του βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος και αναφυλαξίας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)
• Επιβάρυνσης της επούλωσης τραύματος που απαιτεί ιατρική παρέμβαση • Συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (επίσης γνωστή ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας). Το ZALTRAP θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καθυστέρηση θεραπείας ή τροποποίηση δοσολογικού σχήματος ZALTRAP/FOLFIRI	
Ουδετεροπενία ή θρομβοπενία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Η χορήγηση ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1{,}5 \times 10^9$/L ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 75 \times 10^9$/L.
Εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική σηψαιμία	Η δόση ιρινοτεκάνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 15-20% σε επόμενους κύκλους. Σε περίπτωση επανεμφάνισης, οι δόσεις εφόδου και έγχυσης της 5-FU θα πρέπει να μειωθούν κατά 20% σε επόμενους κύκλους. Σε περίπτωση επανεμφάνισης και μετά τη μείωση των δόσεων ιρινοτεκάνης και 5-FU, εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ZALTRAP σε 2 mg/kg. Εξετάζεται η ενδεχόμενη χρήση του παράγοντα διέγερσης-αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF).
Ήπιας έως μέτριας μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο ZALTRAP (συμπεριλαμβανομένων της έξαψης, εξανθήματος, κνίδωσης και κνησμού) (βλ. παράγραφο 4.4)	Η έγχυση θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει η αντίδραση. Ως θεραπεία μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή ή /και αντισταμινικά, όπως ενδείκνυται κλινικά. Προηγηθείσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή / και αντισταμινικά μπορεί να εξεταστεί σε επόμενους κύκλους.
Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων του βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος, και αναφυλαξίας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)	Το ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία.
Καθυστέρηση θεραπείας και τροποποίηση δόσης ZALTRAP	
Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)	Η λήψη ZALTRAP θα πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά έως ότου ρυθμιστεί η υπέρταση. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ιατρικώς σημαντικής ή σοβαρής υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση βέλτιστης θεραπείας, το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ρυθμιστεί η υπέρταση και η δόση μειώνεται σε 2 mg/kg για τους επόμενους κύκλους.
Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)	Η θεραπεία με ZALTRAP θα πρέπει να αναστέλλεται όταν το επίπεδο πρωτεϊνουρίας είναι ≥ 2 γραμμάρια/24 ώρες και επαναρχίζει όταν το επίπεδο είναι <2 γραμμάρια/24 ώρες. Σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το επίπεδο είναι <2 γραμμάρια/ 24 ώρες και κατόπιν η δόση μειώνεται σε 2 mg/ kg.
Τροποποίηση της δόσης FOLFIRI, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ZALTRAP	
Σοβαρής μορφής στοματίτιδα και σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Η έγχυση εφόδου με 5-FU θα πρέπει να μειωθεί και η δόση έγχυσης να μειωθεί κατά 20%.
Σοβαρή διάρροια	Η δόση ιρινοτεκάνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 15-20%. Σε περίπτωση επανεμφάνισης σοβαρής διάρροιας σε κάποιο επόμενο κύκλο, η δόση εφόδου και έγχυσης με 5-FU θα πρέπει επίσης να μειωθεί κατά 20%. Αν επιμένει η σοβαρή διάρροια και με τις δύο μειώσεις της δόσης, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση FOLFIRI. Η θεραπεία με αντι-διαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και επανυδάτωση μπορεί να ληφθεί ανάλογα με τις ανάγκες.

Για επιπλέον τοξικότητες που σχετίζονται με την ιρινοτεκάνη, την 5-FU, ή το φυλλινικό οξύ, ανατρέξτε στην τρέχουσα αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι* Στην πιλοτική μελέτη MCRC, το 28,2% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 και <75 και το 5,4% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του ZALTRAP στους ηλικιωμένους. *Ηπατική δυσλειτουργία* Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες με ZALTRAP σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται καμία αλλαγή στη δόση του aflibercept σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την χορήγηση του aflibercept σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. *Νεφρική δυσλειτουργία* Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες με ZALTRAP σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται καμία αλλαγή στη δόση έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, επομένως οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZALTRAP στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου. Τρόπος χορήγησης Το ZALTRAP χορηγείται μόνο ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 1 ώρας. Λόγω της υπεροσμωτικότητας (1000 mOsmol/kg) του πυκνού διαλύματος ZALTRAP, το αδιάλυτο πυκνό διάλυμα ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση ή έγχυση εφόδου. Το ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοϋαλώδης ένεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση (εφάπαξ δόση). *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.* Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση και τα σετ έγχυσης για τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο aflibercept ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Οφθαλμολογική/ενδοϋαλώδης χορήση λόγω των υπεροσμωτικών ιδιοτήτων του ZALTRAP (βλ. παράγραφο 4.4). Για τις αντενδείξεις που σχετίζονται με τα συστατικά του FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, 5-FU, φυλλινικό οξύ), ανατρέξτε στην τρέχουσα αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Αιμορραγία Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής αιμορραγίας και άλλων σοβαρών αιμορραγιών. Το aflibercept δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει αναφερθεί θρομβοπενία. Συνιστάται έλεγχος της γενικής ανάλυσης αίματος (CBC) με τον αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας, πριν τη έναρξη κάθε κύκλου με aflibercept και όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Η χορήγηση ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 75 \times 10^9$/L (βλ. παράγραφο 4.2).
Καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης Καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μειωμένο έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP. Η διενέργεια αξιολογήσεων της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας θα πρέπει να εξετάζεται πριν τήν έναρξη της θεραπείας και περιοδικά, ενώ ο ασθενής λαμβάνει Zaltrap. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και μείωσης του κλάσματος εξώθησης. Διακόψτε το ZALTRAP σε ασθενείς που εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μειωμένο. Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβανομένων και θανατηφόρων επεισοδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης. Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.2). Σχηματισμός συριγγίου Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει παρατηρηθεί σχηματισμός συριγγίου τόσο σε γαστρεντερικές όσο και σε μη γαστρεντερικές περιοχές (βλ.παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σχηματισμό συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.2). Υπέρταση Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης βαθμού 3-4 (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και μία περίπτωση ιδιοπαθούς υπέρτασης) (βλ.παράγραφο 4.8). Η προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να είναι επαρκώς ρυθμισμένη πριν την έναρξη θεραπείας με aflibercept. Εάν η υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς, η θεραπεία με aflibercept δεν θα πρέπει να ξεκινήσει. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κάθε δύο εβδομάδες, και πριν από κάθε χορήγηση ή όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με aflibercept. Σε περίπτωση υπέρτασης κατά τη θεραπεία με aflibercept, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται με κατάλληλη αντι-υπερτασική αγωγή και να παρακολουθείται τακτικά. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ιατρικώς σημαντικής ή σοβαρής υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση βέλτιστης θεραπείας, το aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ελεγχθεί η υπέρταση και η δόση του aflibercept να μειώνεται σε 2 mg/kg για τους επόμενους κύκλους Το aflibercept θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα αν η υπέρταση δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί επαρκώς με κατάλληλη αντι-υπερτασική αγωγή ή μείωση της δόσης του aflibercept, ή εάν σημειωθεί υπερτασική κρίση ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.2).Η υπέρταση ενδέχεται να επιδεινώσει υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου, όπως στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη λήψη ZALTRAP. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III ή IV δεν θα πρέπει να χορηγείται ZALTRAP. Θρομβωτικά και εμβολικά επεισόδια *Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχουν παρατηρηθεί αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΑΘΕ) (συμπεριλαμβανομένων παροδικής ισχαιμικής προσβολής, εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη, ενδοκαρδιακός θρόμβος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή εμβολή, και ισχαιμική κολίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς στους οποίους εμφανίζονται ΑΘΕ (βλ. παράγραφο 4.2). *Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ)* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχουν αναφερθεί ΦΘΕ συμπεριλαμβανομένων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (όχι συχνά θανατηφόρα) (βλ.παράγραφο 4.8). Το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή θρομβοεμβολικά επεισόδια (Βαθμού 4) (περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ΕΒΦΘ Βαθμού 3 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιπηκτική αγωγή, όπως ενδείκνυται κλινικά, και η αγωγή με aflibercept θα πρέπει να συνεχίζεται. Σε περίπτωση υποτροπής παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται. Ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια Βαθμού 3 ή χαμηλότερου βαθμού πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Πρωτεϊνουρία Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει παρατηρηθεί σοβαρή πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ) (βλ. παράγραφο 4.8). Η πρωτεϊνουρία πρέπει να παρακολουθείται με ανάλυση των ούρων με ταινίες μέτρησης και/ή με το λόγο πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR), για ανάπτυξη ή επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας πριν από κάθε χορήγηση aflibercept. Ασθενείς με ένδειξη στην ταινία μέτρησης ≥2+ για την πρωτεΐνη ή UPCR >1 ή λόγο πρωτεΐνης/κρεατινίνη (PCR)> 100 mg/mmol θα πρέπει να υποβληθούν σε συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου. Η χορήγηση aflibercept θα πρέπει να ανασταλεί όταν η πρωτεϊνουρία είναι ≥2 γραμμάρια/24 ώρες και να ξαναρχίζει όταν η πρωτεϊνουρία είναι <2 γραμμάρια/24 ώρες. Αν υπάρξει υποτροπή, η χορήγηση θα πρέπει να ανασταλεί όταν το επίπεδο είναι <2 γραμμάρια/24 ώρες και στη συνέχεια μείωση της δόσης σε 2 mg/kg. Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο ή ΘΜΑ (βλ. παράγραφο 4.2). Ουδετεροπενία και ουδετεροπενικές επιπλοκές Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενικών επιπλοκών (εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) με αναλυτική μέτρηση κατά την έναρξη και πριν την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας με aflibercept. Η χορήγηση του ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1.5 \times 10^9$/L (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές ουδετεροπενίας, εξετάζεται η ενδεχόμενη θεραπευτική χρήση του αυξητικού παράγοντα G-CSF στην πρώτη εμφάνιση ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 καθώς και ως δευτερογενής πρόληψη. Διάρροια και αφυδάτωση Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής διάρροιας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανάλογα με τις ανάγκες, συνίσταται τροποποίηση της δόσης του σχήματος FOLFIRI (βλ. παράγραφο 4.2), αντι-διαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και αγωγή επανυδάτωσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Σε μία πιλοτική μελέτη ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI (βλ.παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος, και αναφυλαξίας), το aflibercept θα πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση ήπιας έως μέτριας αντίδρασης υπερευαισθησίας στο ZALTRAP (συμπεριλαμβανομένης έξαψης, εξανθήματος, κνίδωσης και κνησμού), το aflibercept θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει η αντίδραση. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά, μπορεί να ξεκινήσει, όπως ενδείκνυται κλινικά. Προηγηθείσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά μπορεί να εξεταστεί σε επόμενους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.2). Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν γίνεται επαναχορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καθώς έχει παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς επανεμφάνιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, παρά την πρόληψη, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών. Επιβράγυνση της επούλωσης τραύματος Το aflibercept καθυστέρησε την επούλωση τραύματος σε μοντέλα ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Έχει αναφερθεί ενδεχόμενη επιδείνωση της επούλωσης τραυμάτων (διάνοιξη τραύματος, διαρροή αναστόμωσης) με το aflibercept (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση aflibercept πρέπει να ανασταλεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.

Συνίσταται να μην ξεκινά η χορήγηση aflibercept για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση και έως ότου το χειρουργικό τραύμα επουλωθεί πλήρως. Για μικρές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση εμφυτεύσιμων υποδόριων καθετήρων σε κεντρική φλέβα, βιοψία, και εξαγωγή δοντιού, η χορήγηση aflibercept μπορεί να ξεκινήσει/ξαναρχίσει μετά την πλήρη επούλωση του τραύματος. Το aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών που απαιτούν ιατρική παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.2). Οστεονέκρωση της γνάθου (Osteonecrosis of the jaw - ONJ) Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με Zaltrap, αρκετοί από τους οποίους είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά, για τα οποία η ONJ είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος. Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το Zaltrap και ενδοφλέβια διφωσφονικά χορηγούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες είναι επίσης ένα εντοπισμένος παράγοντας κινδύνου. Μια οδοντιατρική εξέταση και κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zaltrap. Οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατόν, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zaltrap και έχουν προηγουμένως λάβει ή λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES) Το PRES δεν αναφέρθηκε στην πιλοτική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου/ορθού. Σε άλλες μελέτες, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλες χημειοθεραπείες (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES μπορεί να εμφανιστεί με μεταβολή στη νοητική κατάσταση του ασθενούς, σπασμούς, ναυτία, εμετό, κεφαλαλγία, ή οπτικές διαταραχές. Η διάγνωση του PRES επιβεβαιώνεται με μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Η χορήγηση aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES (βλ. παράγραφο 4.2). Ηλικιωμένοι Ηλικιωμένοι ≥ 65 ετών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο διάρροιας, ζάλης, αδυναμίας, απώλειας βάρους και αφυδάτωσης. Συνίσταται προσεκτική παρακολούθηση, ώστε να γίνεται άμεσος εντοπισμός και αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων διάρροιας και αφυδάτωσης προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν πιθανοί κίνδυνοι (βλ.παράγραφο 4.8). Νεφρική δυσλειτουργία Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν aflibercept. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης aflibercept (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Φυσική κατάσταση και συν-υπάρχοντα νοσήματα Οι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG ≥ 2 ή με σημαντικά συνυπάρχοντα νοσήματα ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κακής κλινικής έκβασης και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πρόωρη επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους. Μη-προβλεπόμενη ενδοϋαλώδης χορήγηση Το ZALTRAP είναι ένα υπροσμωτικό διάλυμα, το οποίο δεν έχει παρασκευαστεί για να είναι συμβατό με το ενδοφθάλμιο περιβάλλον. Το ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοϋαλώδη ένεση (βλ.παράγραφο 4.3). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και συγκρίσεις μεταξύ των μελετών δεν διαπιστώθηκε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ του aflibercept και του σχήματος FOLFIRI. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν ZALTRAP, και θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία καθώς και οι γόνιμοι άντρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και μέχρι τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας. Εγκυμοσύνη Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του aflibercept σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Καθώς η αγγειογένεση είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου, η αναστολή της αγγειογένεσης μετά από χορήγηση ZALTRAP μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση. Το ZALTRAP θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει ZALTRAP, θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση των επιπτώσεων του ZALTRAP στην παραγωγή γάλακτος, της παρουσίας του στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις του στο παιδί που θηλάζει. Είναι άγνωστο αν το aflibercept εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/απέχει από τη θεραπεία ZALTRAP λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Γονιμότητα Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν σε πιθήκους, η γονιμότητα τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες είναι πιθανόν να τεθεί σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με aflibercept (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το ZALTRAP δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την όραση ή τη συγκέντρωσή τους ή την ικανότητά τους να αντιδράσουν, θα πρέπει να τους δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Η ασφάλεια του ZALTRAP σε συνδυασμό με το σχήμα FOLFIRI αξιολογήθηκε σε 1216 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου/ορθού, από τους οποίους, οι 611 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP 4 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες (ένας κύκλος) και οι 605 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σε μία μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς έλαβαν ένα μέσο αριθμό 9 κύκλων του σχήματος ZALTRAP/FOLFIRI. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί, ≥ 20% των περιπτώσεων) που ανέφεραν τουλάχιστον 2% μεγαλύτερη συχνότητα για το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI συγκριτικά με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI, ήταν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, λευκοπενία, διάρροια, ουδετεροπενία, πρωτεϊνουρία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), στοματίτιδα, κόπωση, θρομβοπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), υπέρταση, απώλεια βάρους, μειωμένη όρεξη, επίσταξη, κοιλιακό άλγος, δυσφωνία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, και κεφαλαλγία (βλ.Πίνακα 1). Οι πιο συχνές αντιδράσεις βαθμών 3-4 (≥ 5% συχνότητα εμφάνισης) που ανέφεραν τουλάχιστον 2% μεγαλύτερη συχνότητα για το σχήμα ZALTRAP/ FOLFIRI συγκριτικά με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI, ήταν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, ουδετεροπενία, διάρροια, υπέρταση, λευκοπενία, στοματίτιδα, κόπωση, πρωτεϊνουρία, και εξασθένιση (βλ. Πίνακα 1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή ποσοστό ≥ 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI, ήταν αγγειακές διαταραχές (3,8%), συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης (2,3%), λοιμώξεις (3,4%), εξασθένιση/κόπωση (1,6%, 2,1 %), διάρροια (2,3%), αφυδάτωση (1%), στοματίτιδα (1,1%), ουδετεροπενία (1,1%), πρωτεϊνουρία (1,5%), και πνευμονική εμβολή (1,1%). Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI παρατίθενται στον πίνακα 1, σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 καθορίζονται είτε ως κάθε ανεπιθύμητη κλινική ενέργεια ή ως μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που έχουν ≥2% συχνότητα εμφάνισης (όλοι οι βαθμοί) μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με aflibercept σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στην MCRC μελέτη συμπεριλαμβανομένων αυτών που δεν πληρούν αυτό το όριο αλλά ήταν σε συμφωνία με την κατάταξη anti-VEGF και παρουσιάστηκαν σε οποιαδήποτε μελέτη με aflibercept. Η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου-Συνήθη κριτήρια Τοξικότητας (NCI CTC) έκδοση 3.0 (βαθμού ≥ 3 = G ≥ 3). 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), σπάνιες (≥ 1 / 10.000 έως <1/1, 000), πολύ σπάνιες (<1/10, 000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Πίνακας 1 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σχήμα από τη μελέτη μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου/ορθού (MCRC)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Κατηγορία Συχνότητας	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	
		Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Λοίμωξη (1)	Λοίμωξη (1)
	Συχνές	Ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη (1) Ουρολοίμωξη Ρινοφαρυγγίτιδα	Ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη (1)
	Όχι Συχνές	-	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Λευκοπενία (2) Ουδετεροπενία (1), (2) Θρομβοπενία (2)	Λευκοπενία (2) Ουδετεροπενία (2)
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία Θρομβοπενία (2)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία (1)	-
	Όχι Συχνές	-	Υπερευαισθησία (1)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ Συχνές	Μειωμένη όρεξη Απώλεια βάρους	-
	Συχνές	Αφυδάτωση (1)	Αφυδάτωση (1) Μειωμένη όρεξη Απώλεια βάρους
Καρδιακές διαταραχές	Όχι Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια	-
	Σπάνιες	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Κεφαλαλγία	-
	Συχνές	-	Κεφαλαλγία
	Όχι Συχνές	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση (1) Αιμορραγία (1)	Υπέρταση
	Συχνές	Αρτηριακή θρομβοεμβολή (1) Φλεβική θρομβοεμβολή (1)	Αρτηριακή θρομβοεμβολή (1) Φλεβική θρομβοεμβολή (1) Αιμορραγία (1)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ Συχνές	Δύσπνοια Επίσταξη Δυσφωνία	-
	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος Ρινόρροια	-
	Όχι Συχνές	-	Δύσπνοια Επίσταξη Δυσφωνία Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ Συχνές	Διάρροια (1) Στοματίτιδα Κοιλιακό άλγος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Διάρροια (1) Στοματίτιδα
	Συχνές	Αιμορραγία ορθού Συρίγγιο (1) Αφθώδης στοματίτιδα Αιμορροΐδες Πρωκταλγία Πονόδοντος	Κοιλιακό άλγος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
	Όχι Συχνές	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1)	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1) Αιμορραγία ορθού Συρίγγιο (1) Αφθώδης στοματίτιδα Πρωκταλγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ Συχνές	Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση, AST (2) Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης, ALT (2	-
	Συχνές	-	Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση AST (2) Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης, ALT (2)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Κατηγορία Συχνότητας	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	
		Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί ≥ 3
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	-
	Συχνές	Υπέρχρωση δέρματος	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
	Όχι Συχνές	Επιβάρυνση επούλωσης τραυμάτων (1)	Επιβάρυνση επούλωσης τραυμάτων (1)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι Συχνές	Οστεονέκρωση της γνάθου	-
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ Συχνές	Πρωτεϊνουρία (1),(3) Αυξημένη κρεατινίνη ορού	-
	Συχνές	-	Πρωτεϊνουρία (1),(3)
	Όχι Συχνές	Νεφρωσικό σύνδρομο (1) Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (1)	Νεφρωσικό σύνδρομο (1) Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (1)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ Συχνές	Καταστάσεις εξασθένισης	Καταστάσεις εξασθένισης

Σημείωση: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τη χρήση MedDRA έκδοσης MEDDRA13.1 και ταξινομούνται χρησιμοποιώντας τα NCI CTC έκδοσης 3.0
(1) Βλέπε «Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» σε αυτή την παράγραφο
(2) Με βάση τις εργαστηριακές τιμές (ποσοστά ασθενών με εργαστηριακές εκτιμήσεις)
(3) Συγκέντρωση των κλινικών και εργαστηριακών στοιχείων
(4) Δεν αναφέρθηκε στη μελέτη MCRC. Ωστόσο, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς από άλλες μελέτες που τους χορηγήθηκε aflibercept ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες εκτός του FOLFIRI

Στη πιλοτική μελέτη του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου/ορθού (MCRC) σε ≥ 20% των ασθενών εμφανίστηκαν αναιμία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, και υπερχολερυθριναιμία. Αυτά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, και η διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν υπερέβη το ≥2% συχνότητα εμφάνισης για το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI. Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Αιμορραγία* Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ZALTRAP έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων. Στη πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 37,8% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI αναφέρθηκαν επεισόδια αιμορραγίας (όλων των βαθμών) σε σύγκριση με το 19,0% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI. Η πιο συχνά αναφερθείσα μορφή αιμορραγίας ήταν επίσταξη ήσσονος σημασίας (βαθμός 1-2) , η οποία σημειώθηκε στο 27,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI. Αιμορραγία βαθμού 3-4 συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, αιματουρίας και μετεγχειρητικής αιμορραγίας αναφέρθηκε στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 1,7% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου /FOLFIRI. Σε άλλες μελέτες, σε ασθενείς που λάμβαναν ZALTRAP παρατηρήθηκαν σοβαρές ενδοκρανιακές αιμορραγίες και πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.4). *Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβανομένης της θανατηφόρας γαστρεντερικής διάτρησης. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, αναφέρθηκε γαστρεντερική διάτρηση (όλων των βαθμών) σε 3 από 611 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 από 605 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα εικονικού φαρμάκου / FOLFIRI. Στο σύνολο των 3 ασθενών (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 2 ασθενείς (0,3%) που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκαν επεισόδια διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 3-4. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (όλων των βαθμών) ήταν 0,8% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,3% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκαν επεισόδια διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4). *Σχηματισμός συριγγίου* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP παρατηρήθηκε σχηματισμός συριγγίου σε γαστρεντερικές και μη-γαστρεντερικές περιοχές. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, σε 9 από 611 ασθενείς (1,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 από 605 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε σχηματισμός συριγγίου (σε περιοχές του πρωκτού, μεταξύ εντέρου-ουροδόχου κύστης, εντεροδερματικά, ορθοκολπικά και εντερικά). Σε 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP (0,3%) και σε 1 ασθενή (0,2%) που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκε σχηματισμός συριγγίου 3ου βαθμού στην περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης συριγγίου (όλων των βαθμών) ήταν 1,1% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,2% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε συρίγγιο βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4). *Υπέρταση* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 41,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI, έχει αναφερθεί υπέρταση (όλων των βαθμών). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης βαθμού 3-4 (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και μία περίπτωση ιδιοπαθούς υπέρτασης). Στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI και στο 19,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI αναφέρθηκε υπέρταση 3ου βαθμού (που απαιτεί προσαρμογή της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής ή θεραπεία με περισσότερα από ένα φαρμακευτικά προϊόντα). Σε 1 ασθενή (0,2%) που έλαβε θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI αναφέρθηκε υπέρταση 4ου Βαθμού (υπερτασική κρίση). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και ανέπτυξαν υπέρταση βαθμού 3-4, το 54% των ασθενών εμφάνισε υπέρταση για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). *Θρομβωτικά και εμβολικά επεισόδια Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,5 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, ΑΘΕ, (συμπεριλαμβανομένων παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη, ενδοκαρδιακός θρόμβος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή εμβολή, και ισχαιμική κολίτιδα). Σε 11 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκαν επεισόδια βαθμού 3-4. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης ΑΘΕ (όλων των βαθμών) ήταν 2,3% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 1,7% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκαν ΑΘΕ βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4). *Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια* Στα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ) περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 7,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκαν ΦΘΕ όλων των βαθμών. Στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 6,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκαν ΦΘΕ βαθμού 3-4. Στο 4,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI παρουσιάστηκε/πνευμονική εμβολή. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ (όλων των βαθμών) ήταν 7,1% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 7,1% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. *Πρωτεϊνουρία* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 62,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 40,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία (βάσει κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων). Στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκε πρωτεϊνουρία βαθμού 3-4. Νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία ZALTRAP/FOLFIRI παρουσίασε πρωτεϊνουρία και διαγνώστηκε υπέρταση με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ). Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο , καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου ήταν 0,5% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,1% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). *Ουδετεροπενία και ουδετεροπενικές επιπλοκές* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 67,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 56,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI, αναφέρθηκε ουδετεροπενία (όλων των βαθμών). Στο 36,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 29,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκε ουδετεροπενία βαθμού 3-4. Η πιο συχνή ουδετεροπενική επιπλοκή βαθμού 3-4 ήταν η εμφάνιση εμπύρετης ουδετεροπενίας στο 4,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 1,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI. Στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκε ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη βαθμού 3-4 (βλέπε παράγραφο 4.4). *Λοιμώξεις* Σε ασθενείς που λαμβάνουν ZALTRAP/ FOLFIRI (46,2% όλων των βαθμών 12,3% βαθμού 3-4) εκδηλώθηκαν λοιμώξεις σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό, τι σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI (32,7% όλων των βαθμών, 6,9% βαθμού 3-4), συμπεριλαμβανομένων ουρολοίμωξης, ρινοφαρυγγίτιδας, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονίας, λοίμωξης στην περιοχή του καθετήρα και οδοντικής λοίμωξης. *Διάρροια και αφυδάτωση* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 69,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP / FOLFIRI και στο 56,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI, έχει παρατηρηθεί διάρροια (όλων των βαθμών). Στο 9,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP / FOLFIRI και στο 3,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο / FOLFIRI παρατηρήθηκε αφυδάτωση (όλων των βαθμών). Στο 19,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 7,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε διάρροια βαθμού 3-4. Στο 4,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 1,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε αφυδάτωση βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4). *Αντιδράσεις υπερευαισθησίας* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4). *Επιβάρυνση της επούλωσης τραύματος* Η θεραπεία με ZALTRAP σχετίζεται με τη δυνατότητα επιβάρυνσης της επούλωσης τραυμάτων (διάνοιξη του τραύματος, αναστομωτική διαρροή). Στην πιλοτική μελέτη για MCRC, σε 3 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε 5 ασθενείς (0,8%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε μειωμένη επούλωση των πληγών. Σε 2 ασθενείς (0,3%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI αναφέρθηκε επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών βαθμού 3. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης μειωμένης επούλωσης τραύματος (όλων των βαθμών) ήταν 0,5% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4). *Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)* Το σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) δεν αναφέρθηκε στην πιλοτική μελέτη φάσης III, ασθενών με MCRC. Σε άλλες μελέτες, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ως μονοθεραπεία ZALTRAP (0,5%) και σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.4). *Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές με διαφορά ≥ 5% (όλων των βαθμών)* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν με διαφορά ≥5% (όλοι οι βαθμοί) οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (με φθίνουσα σειρά συχνότητας): λευκοπενία (78,3% έναντι 72,4% όλοι οι βαθμοί,15,6% έναντι 12,2% βαθμού 3-4), αυξημένη AST (57,5% έναντι 50,2% όλοι οι βαθμοί, 3,1% έναντι 1,7% βαθμού 3-4), στοματίτιδα (50,1% έναντι 32,9% όλοι οι βαθμοί, 12,8% έναντι 4,6% βαθμού 3-4), κόπωση (47,8% έναντι 39,0% όλοι οι βαθμοί, 12,6% έναντι 7,8% βαθμού 3-4), θρομβοπενία (47,4% έναντι 33,8% όλοι οι βαθμοί, 3,3% έναντι 1,7% βαθμού 3-4), αυξημένη ALT (47,3% έναντι 37,1% όλοι οι βαθμοί, 2,7% έναντι 2,2% βαθμού 3-4), μειωμένη όρεξη (31,9% έναντι 23,8% όλοι οι βαθμοί, 3,4% έναντι 1,8% βαθμού 3-4), απώλεια βάρους (31,9% έναντι 14,4% όλοι οι βαθμοί, 2,6% έναντι 0,8% βαθμού 3-4), δυσφωνία (25,4% έναντι 3,3% όλοι οι βαθμοί, 0,5% έναντι 0 βαθμού 3-4), κεφαλαλγία (22,3% έναντι 8,8% όλοι οι βαθμοί, 1,6% έναντι 0,3% βαθμού 3-4), εξασθένιση (18,3% έναντι 13,2% όλοι οι βαθμοί, 5,1% έναντι 3,0% βαθμού 3-4), Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (11,0% έναντι 4,3% όλοι οι βαθμοί, 2,8% έναντι 0,5% βαθμού 3-4), και υπέρχρωση δέρματος (8,2% έναντι 2,8% όλοι οι βαθμοί, 0 έναντι 0 βαθμού 3-4). Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. *Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένοι* Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, από τους 611 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI, οι 172 (28,2%) ήταν ηλικίας ≥ 65 και <75, και οι 33 (5,4%) ήταν ηλικίας ≥ 75. Οι ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών) ενδέχεται περισσότερο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας, ζάλης, αδυναμίας, απώλειας βάρους και αφυδάτωσης ήταν αυξημένη κατά ≥ 5% στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση διάρροιας και πιθανής αφυδάτωσης (βλ. παράγραφο 4.4). *Νεφρική δυσλειτουργία* Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ZALTRAP, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική ένταξη σε τρεις κλινικές μελέτες, φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (N=352), ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ασθενών χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (N=642). Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (N = 49) υποβλήθηκε σε θεραπεία με ZALTRAP. Σε αυτούς τους ασθενείς, μη-νεφρικά επεισόδια ήταν συγκρίσιμα, σε γενικές γραμμές, μεταξύ ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, εκτός από την υψηλότερη κατά 10% συχνότητα εμφάνισης που σημειώθηκε στην αφυδάτωση (όλων των βαθμών) (βλ. παράγραφο 4.4). Ανοσογονικότητα Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το ZALTRAP. Συνολικά σε όλες τις κλινικές ογκολογικές μελέτες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία τόσο με εικονικό φάρμακο όσο και με ZALTRAP (3,3% και 3,8%, αντίστοιχα), στην ανάλυση (μετά την ένταξη) αντισωμάτων κατά της φαρμακευτικής δράσης (ADA),

παρατηρήθηκε παρόμοια συχνότητα απόκρισης χαμηλού τίτλου αντισωμάτων. Σε κανέναν ασθενή δεν ανιχνεύτηκαν αποκρίσεις υψηλού τίτλου αντισωμάτων ως προς το aflibercept. Δεκαεπτά (17) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP (1,6%) και δύο (2) ασθενείς (0,2%) με εικονικό φάρμακο, ήταν επίσης θετικοί στην ανάλυση εξουδετέρωσης αντισώματος. Στην πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με MCRC, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI [18/526 (3,4%)] οι θετικές αποκρίσεις στην ανάλυση ADA ήταν σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)] Στην πιλοτική μελέτη MCRC, υψηλότερα ήταν επίσης τα θετικά αποτελέσματα στη μέθοδο προσδιορισμού εξουδετέρωσης αντισώματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0.19%)]. Δεν υπήρξε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ του aflibercept σε ασθενείς που ήταν θετικοί στις αναλύσεις ανοσογονικότητας. Δεδομένων των παρόμοιων αποτελεσμάτων στην ανάλυση ADA σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ZALTRAP, βάσει αυτών των αναλύσεων ενδέχεται να υπερεκτιμάται η πραγματική συχνότητα της ανοσογονικότητας με ZALTRAP. Τα στοιχεία ανοσογονικότητας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την εκλεκτικότητα της μεθόδου προσδιορισμού. Επιπλέον, η παρατηρούμενη εμφάνιση θετικών αντισωμάτων σε μία ανάλυση ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συγκέντρωσης των δειγμάτων, της συγχορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων με ZALTRAP με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων με άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε 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 Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της ουσίας aflibercept σε δόσεις άνω των 7 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 9 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με ZALTRAP. Περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα ιδιαίτερα όσον αφορά στην παρακολούθηση και θεραπεία της υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει υπό στενή ιατρική επίβλεψη για την παρακολούθηση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Σακχαρόζη Νάτριο χλωριούχο Νάτριο κιτρικό διυδρικό Κιτρικό οξύ μονουδρικό Πολυσορβικό 20 Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταύδρικό Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό Νατρίου υδροξείδιο ή/και υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Μη ανοιγμένο φιαλίδιο 3 χρόνια Μετά τη διάλυση στο σάκο έγχυσης Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C και επί 8 ώρες στους 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός και εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** • 4 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές βοριοπυριτικό γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 5 ml, σφραγισμένο με στεγανοποιημένο πώμα με αποσπώμενο κάλυμμα και ενσωματωμένο δίσκο σφράγισης, με επικάλυψη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 ή 3 φιαλιδίων. • 8 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές βοριοπυριτικό γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 10 ml, σφραγισμένο με στεγανοποιημένο πώμα με αποσπώμενο κάλυμμα και ενσωματωμένο δίσκο σφράγισης, με επικάλυψη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το ZALTRAP είναι ένα στείρο, χωρίς συντηρητικά και μη-πυρετογόνο πυκνό διάλυμα, επομένως το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης ακολουθώντας ασφαλείς διαδικασίες χειρισμού και με τη χρήση άσηπτων τεχνικών. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά το χειρισμό του ZALTRAP, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση συσκευών περιορισμού, εξοπλισμό ατομικής προστασίας (π.χ. γάντια), καθώς και τις διαδικασίες προετοιμασίας. Παρασκευή του διαλύματος έγχυσης • Ελέγξτε οπτικά το φιαλίδιο του ZALTRAP πριν από τη χρήση. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια. • Με βάση την απαιτούμενη δόση για τον ασθενή, αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο πυκνού διαλύματος ZALTRAP από το φιαλίδιο. Ενδέχεται να απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια για την παρασκευή του διαλύματος έγχυσης. • Αραιώστε το στον απαιτούμενο όγκο χορήγησης με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ή 5% διαλύματος γλυκόζης για έγχυση. Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος ZALTRAP για ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να διατηρείται μεταξύ 0,6 mg/ml έως 8 mg/ml aflibercept. • Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκοι έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο που περιέχει DEHP [φθαλικό δι-(2-αιθυλοέξυλο) εστέρα] ή σάκοι έγχυσης από πολυολεφίνη. • Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθεί οποιοσδήποτε αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται. • Το ZALTRAP περιέχεται σε φιαλίδιο μίας χρήσης. Μην τρυπάτε εκ νέου το φιαλίδιο μετά την αρχική διάτρηση. Κάθε αχρησιμοποίητο πυκνό διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται. Χορήγηση του διαλύματος έγχυσης Τα αραιωμένα διαλύματα ZALTRAP πρέπει να χορηγούνται με τη χρήση σετ έγχυσης που περιέχουν φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης 0,2 μικρομέτρων. Τα σετ έγχυσης θα πρέπει να είναι κατασκευασμένα από ένα από τα ακόλουθα υλικά: • πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που περιέχει φθαλικό δι-(2-αιθυλοέξυλο) εστέρα (bis(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP) • PVC που δεν περιέχει DEHP αλλά περιέχει τριμελλιτικό τρι-(2-αιθυλοέξυλο) εστέρα (trioctyltrimellitate,TOTM) • πολυπροπυλένιο • πολυαιθυλένιο με επένδυση PVC • πολυουρεθάνη Φίλτρα κατασκευασμένα από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) ή νάιλον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Απόρριψη Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ sanofi-aventis groupe 54, Rue La Boetie, 75008 Paris, Γαλλία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/12/814/001 EU/1/12/814/002 EU/1/12/814/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 23/02/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu Zaltrap 100mg NT: 267,21€ Zaltrap 200mg NT: 534,42€

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

SAGR.AFL.16.07.0333

JEVTANA (cabazitaxel)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ JEVTANA® 60mg πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 40mg καμπαζιταξέλης. Κάθε φιαλίδιο με 1,5ml (ονομαστικός όγκος) πυκνού διαλύματος περιέχει 60 mg καμπαζιταξέλης. Μετά την αρχική αραίωση με ολόκληρη την ποσότητα του διαλύτη, κάθε ml του διαλύματος περιέχει 10mg καμπαζιταξέλης. Σημείωση: Τόσο το φιαλίδιο του πυκνού διαλύματος JEVTANA 60 mg/1,5 ml (όγκος πλήρωσης: 73,2 mg καμπαζιταξέλης/1,83 ml) όσο και το φιαλίδιο του διαλύτη (όγκος πλήρωσης: 5,67 ml) περιέχουν όγκο υπερπλήρωσης που αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ΟΛΟΚΛΗΡΟ** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη, προκύπτει διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης. Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 573,3mg αιθανόλης 96%. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές κίτρινο προς καφεκίτρινο ελαιώδες διάλυμα. Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το JEVTANA σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα θεραπευτικό σχήμα που περιείχε ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η χρήση του JEVTANA θα πρέπει να γίνεται μόνο σε μονάδες που εξειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως η υπόταση και ο βρογχόσπασμος (βλ. παράγραφο 4.4). Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή Το συνιστώμενο σχήμα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από κάθε χορήγηση του JEVTANA με το ακόλουθο ενδοφλεβίως χορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης και της σοβαρότητας της υπερευαισθησίας: • αντιισταμινικό (δεξέτροχλωροφαινυραμίνη 5mg ή διφαινυδραμίνη 25mg ή ισοδύναμο), • κορτικοστεροειδές (δεξαμεθαζόνη 8mg ή ισοδύναμο) και • ανταγωνιστή Η2 (ρανιτιδίνη ή ισοδύναμο) (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής, η οποία μπορεί να γίνει από του στόματος ή ενδοφλεβίως, ως απαιτείται. Σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς, προκειμένου να προλαμβάνονται επιπλοκές όπως η νεφρική ανεπάρκεια. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του JEVTANA είναι 25mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με από του στόματος πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 10mg, χορηγούμενη ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. *Δοσολογικές ρυθμίσεις* Τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να γίνονται εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (οι Βαθμοί αναφέρονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες [CTCAE 4.0]): Πίνακας 1 – Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Τροποποίηση της δόσης
Παρατεταμένη ουδετεροπενία βαθμού ≥3 (για περισσότερο από 1 εβδομάδα) παρά τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου G-CSF	Καθυστέρηση της θεραπείας έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι > 1.500 κύτταρα/mm³ και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25mg/m² σε 20mg/m².
Εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι > 1.500 κύτταρα/mm³, και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25mg/m² σε 20mg/m².
Διάρροια βαθμού ≥3 ή εμμένουσα διάρροια παρά την κατάλληλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αναπλήρωσης υγρών και ηλεκτρολυτών	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m² σε 20 mg/m².
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m² σε 20 mg/m².

Εάν οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις στη δόση των 20mg/m² μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω μείωσης της δόσης στα 15mg/m² ή διακοπής του JEVTANA. Τα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση κάτω των 20mg/m² είναι περιορισμένα. *Ειδικοί πληθυσμοί Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* Η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1 έως ≤1,5 φορά το Ανώτατο Όριο του Φυσιολογικού (ULN) ή AST >1,5 x ULN), η δόση καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται σε 20 mg/m². Η χορήγηση καμπαζιταξέλης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση της ασφάλειας. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως ≤3,0 x ULN), η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 15 mg/m². Εάν η θεραπεία προβλέπεται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία η δόση της καμπαζιταξέλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 15 mg/m². Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε αυτή τη δόση. Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >3 x ULN) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω των νεφρών. Δεν απαιτείται οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, που δεν χρειάζονται αιμοκάθαρση. Ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης (CL_{cr}) < 15 mL/min/1,73 m²), από την κατάστασή τους και την περιορισμένη ποσότητα διαθέσιμων δεδομένων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ παραγράφους 4.4 και 5.2). *Ηλικιωμένοι* Δεν συνιστάται ειδική δοσολογική ρύθμιση για τη χρήση καμπαζιταξέλης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2). *Χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων* Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγονται. Ωστόσο, εάν απαιτείται στους ασθενείς η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης κατά 25% (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Παιδιατρικός πληθυσμός Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Jevtana στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του JEVTANA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Τρόπος χορήγησης Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση του προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC και σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη. Το JEVTANA δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** • Υπερευαισθησία στην καμπαζιταξέλη, σε άλλες ταξάνες ή στο πολυσορβικό 80 ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 • Αριθμός ουδετεροφίλων κάτω από 1.500/mm³. • Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >3 x ULN). •Συγχορηγούμενος εμβολιασμός με εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται υπό στενή παρακολούθηση για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν εντός λίγων λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης, οπότε θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση της υπότασης και του βρογχόσπασμου. Μπορεί να παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, υπόταση και βρογχόσπασμο. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας απαιτούν άμεση διακοπή της έγχυσης της καμπαζιταξέλης και κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς που παρουσιάσαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να σταματήσουν την θεραπεία με JEVTANA (βλ. παράγραφο 4.3). Καταστολή του μυελού των οστών Καταστολή του μυελού των οστών που εκδηλώνεται ως ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία ή πανκυτταροπενία μπορεί να παρουσιαστεί (βλέπε «Κίνδυνος ουδετεροπενίας» και «Αναιμία» στην παράγραφο 4.4 κατωτέρω). Κίνδυνος ουδετεροπενίας Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη μπορεί να λάβουν G-CSF προφυλακτικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) ή/και τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του νοσοκομείου, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF σε ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (ηλικία >65 ετών, κακή κατάσταση υγείας, προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας, σε ευρύ πεδίο προηγούμενη ακτινοβόληση, κακή διατροφική κατάσταση ή άλλες σοβαρές συννοσηρότητες) που τους προδιαθέτουν για αυξημένες επιπλοκές λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας. Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας. Η ουδετεροπενία είναι η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.8). Η παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος είναι απαραίτητη σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια του κύκλου 1 και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας στη συνέχεια, προκειμένου να μπορεί να πραγματοποιηθεί ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται. Θα πρέπει να μειώνεται η δόση σε περίπτωση εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ή παρατεταμένης ουδετεροπενίας παρά τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μόνα όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε επίπεδα ≥ 1.500/mm³ (βλ. παράγραφο 4.3). Διαταραχές του γαστρεντερικού Συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, εμμένουσα δυσκοιλιότητα, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία, μπορεί να αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας και θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή ή καθυστέρηση της αγωγής με καμπαζιταξέλη. *Κίνδυνος ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και αφυδάτωσης* Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διάρροια μετά τη χορήγηση της καμπαζιταξέλης, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνήθως χορηγούμενα αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών. Διάρροια μπορεί να εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα ή την πύελο. Η αφυδάτωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών και για την παρακολούθηση και διόρθωση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό, ιδιαιτέρως του καλίου. Μπορεί να είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της θεραπείας ή η μείωση της δόσης σε περίπτωση εμφάνισης διάρροιας βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ναυτία ή έμετο, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνήθως χορηγούμενα αντιεμετικά. *Κίνδυνος σοβαρών γαστρεντερικών αντιδράσεων* Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάτρηση, ειλεός, κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία των ασθενών που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρεντερικών επιπλοκών: άτομα με ουδετεροπενία, οι ηλικιωμένοι, η ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή αντιπηκτικά και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακτινοβεραπείας της πυέλου ή γαστρεντερικής νόσου, όπως το έλκος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού. Περιφερική νευροπάθεια Περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας (π.χ. παραισθησίες, δυσαισθησίες) και περιφερική κινητική νευροπάθεια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να καθοδηγούνται να ενημερώνουν τον γιατρό τους πριν συνεχίσουν τη θεραπεία εάν αναπτύξουν συμπτώματα νευροπάθειας όπως ο πόνος, το αίσθημα καύσου, η μυρμηγκίαση, η αιμωδία ή η αδυναμία. Οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς για την παρουσία ή την επιδείνωση της νευροπάθειας πριν από κάθε θεραπεία. Η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερεί έως τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δόση της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται από 25mg/m² σε 20mg/m² σε περίπτωση εμφάνισης εμμένουσας περιφερικής νευροπάθειας βαθμού ≥ 2 (βλ παράγραφο 4.2). Αναιμία Αναιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης πρέπει να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία με καμπαζιταξέλη και αν οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα αναιμίας ή απώλειας αίματος. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης <10 g/dl και θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως ενδείκνυται κλινικώς. Κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας Νεφρικές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε σχέση με σηψαιμία, σοβαρή αφυδάτωση οφειλόμενη σε διάρροια, έμετο και αποφρακτική ουροπάθεια. Έχει παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την αναγνώριση της αιτίας και την εντατική θεραπεία των ασθενών. Επαρκής ενυδάτωση θα πρέπει να διασφαλίζεται σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας με καμπαζιταξέλη. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να αναφέρει αμέσως οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή στον καθημερινό όγκο των παραγόμενων ούρων. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού θα πρέπει να μετρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, με κάθε αιματολογική εξέταση, καθώς και κάθε φορά που ο ασθενής θα αναφέρει μία μεταβολή στον όγκο των παραγόμενων ούρων. Η θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση οποιασδήποτε υποβάθμισης της νεφρικής λειτουργίας έως νεφρική ανεπάρκεια βαθμού ≥ 3 σύμφωνα με τα CTCAE 4.0. Διαταραχές του αναπνευστικού Διάμεση πνευμονία / πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με μοιραία έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν αναπτύχθούν νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να γίνεται άμεση διερεύνηση και να τους χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Διακοπή της θεραπείας με καμπαζιταξέλη συνιστάται έως ότου η διάγνωση είναι διαθέσιμη. Πρόωρη χρήση των μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος από την επανέναρξη της θεραπείας με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά. Κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών Καρδιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί, με συχνότερες την ταχυκαρδία και την κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.8). Ηλικιωμένοι Οι ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥65 ετών) μπορεί να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Η θεραπεία με το JEVTANA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με ήπια (ολική χολερυθρίνη >1 έως ≤1,5 x ULN ή AST >1,5 x ULN), ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Αλληλεπιδράσεις Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η συχνή παρακολούθηση για τοξικότητα και η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να εξεταστούν (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να ελαττώθούν οι συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Έκδοχα Ο διαλύτης περιέχει 573,3mg αιθανόλης 96% (15% v/v), η οποία ισοδυναμεί με 14ml μπύρας ή 6ml κρασιού. Είναι επιβλαβές για άσους πάσχουν από αλκοολισμό. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω του CYP3A (80% έως 90%) (βλ. παράγραφο 5.2). Αναστολείς του CYP3A Επαναλαμβανόμενη χορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, οδήγησε σε μείωση κατά 20% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 25% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, itρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία αύξηση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Συγχορήγηση απρεπιτάντης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A, δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση της καμπαζιταξέλης. Επαγωγείς του CYP3A Επαναλαμβανόμενη χορήγηση ριφαμπίνης (600 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, οδήγησε σε αύξηση κατά 21% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 17% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία μείωση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν επίσης να λαμβάνουν το βότανο St. John's Wort. OATP1B1 In vitro, η καμπαζιταξέλη έχει δείξει ότι αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφορείς των Πολυπεπτίδων Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με υποστρώματα OATP1B1 (π.χ. στατίνες, βαλσαρτάνη, repaglinide) είναι πιθανός, κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης (1 ώρα) και μέχρι 20 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Συστήνεται ένα χρονικό διάστημα 12 ωρών πριν την έγχυση και τουλάχιστον 3 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης πριν τη χορήγηση των υποστρωμάτων OATP1B1. Εμβολιασμοί Χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων ιών σε ασθενείς που είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Εμβολιασμός με εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών θα πρέπει να αποφεύγεται

σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη. Εμβόλια μη ζώντων ή απενεργοποιημένων ιών μπορούν να χορηγηθούν, ωστόσο η απόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της καμπαζιταξέλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3), καθώς και ότι η καμπαζιταξέλη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως ισχύει με όλα τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η καμπαζιταξέλη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη σε έγκυες γυναίκες που εκτίθενται σε αυτό. Η καμπαζιταξέλη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Θηλασμός Διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της καμπαζιταξέλης και των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη κινδύνου για το παιδί που θηλάζει. Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Γονιμότητα Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η καμπαζιταξέλη επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους χωρίς οποιαδήποτε λειτουργική επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη φαρμακολογική δράση των ταξανών, το γονοτοξικό τους δυναμικό και την επίδραση διάφορων ουσιών αυτής της κατηγορίας στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην ανδρική γονιμότητα στον άνθρωπο. Λόγω των δυνητικών επιδράσεων στους αρσενικούς γαμέτες και της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και συνιστάται να τη συνεχίζουν για έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της καμπαζιταξέλης. Λόγω της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να προλαμβάνουν την επαφή κάποιου άλλου ατόμου με τα υγρά της εκσπερμάτισής τους σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας. Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη συνιστάται να ζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Η καμπαζιταξέλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς μπορεί να προκαλέσει κόπωση και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας Η ασφάλεια του JEVTANA σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αξιολογήθηκε σε 371 ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία με 25mg/m² καμπαζιταξέλη μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς έλαβαν έναν διάμεσο αριθμό 6 κύκλων της καμπαζιταξέλης. Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥10%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών ήταν αναιμία (97,3%), λευκοπενία (95,7%), ουδετεροπενία (93,5%), θρομβοπενία (47,4%) και διάρροια (46,6%). Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥5%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού ≥ 3 στην ομάδα του JEVTANA ήταν η ουδετεροπενία (81,7%), λευκοπενία (68,2%), αναιμία (10,5%), εμπύρετη ουδετεροπενία (7,5%), διάρροια (6,2%). Διακοπή της θεραπείας λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων συνέβη σε 68 ασθενείς (18,3%) που λάμβαναν καμπαζιταξέλη. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης της καμπαζιταξέλης ήταν η ουδετεροπενία. Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στον πίνακα 2 σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και τη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η ένταση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμολογείται σύμφωνα με τα CTCAE 4.0 (βαθμού ≥3 = B≥3). Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Πίνακας 2: Αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και αιματολογικές ανωμαλίες με την καμπαζιταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη στη μελέτη TROPIC (n=371)

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**	**Όλοι οι βαθμοί n (%)**		**Βαθμού≥3 n (%)**
		Πολύ συχνές	**Συχνές**	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηπτική καταπληξία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Σηψαιμία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Κυτταρίτιδα		6 (1,6)	2 (0,5)
	Ουρολοίμωξη		27 (7,3)	4 (1,1)
	Γρίπη		11 (3)	0
	Κυστίτιδα		10 (2,7)	1 (0,3)
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		10 (2,7)	0
	Έρπης ζωστήρας		5 (1,3)	0
	Καντιντίαση		4 (1,1)	0
Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**	**Όλοι οι βαθμοί n (%)**		**Βαθμού≥3 n (%)**
		Πολύ συχνές	**Συχνές**	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία[α]	347 (93,5)		303 (81,7)
	Αναιμία[α]	361 (97,3)		39 (10,5)
	Λευκοπενία[α]	355 (95,7)		253 (68,2)
	Θρομβοπενία[α]	176 (47,4)		15 (4)
	Εμπύρετη ουδετεροπενία		28 (7,5)	28 (7,5)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία		5 (1,3)	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	59 (15,9)		3 (0,8)
	Αφυδάτωση		18 (4,9)	8 (2,2)
	Υπεργλυκαιμία		4 (1,1)	3 (0,8)
	Υποκαλιαιμία		4 (1,1)	2 (0,5)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος		11 (3)	0
	Συγχυτική κατάσταση		5 (1,3)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**	**Όλοι οι βαθμοί n (%)**		**Βαθμού≥3 n (%)**
		Πολύ συχνές	**Συχνές**	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία	41 (11,1)		0
	Περιφερική νευροπάθεια		30 (8,1)	2 (0,5)
	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια		20 (5,4)	1 (0,3)
	Ζάλη		30 (8,1)	0
	Κεφαλαλγία		28 (7,5)	0
	Παραισθησία		17 (4,6)	0
	Λήθαργος		5 (1,3)	1 (0,3)
	Υπαισθησία		5 (1,3)	0
	Ισχιαλγία		4 (1,1)	1 (0,3)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα		5 (1,3)	0
	Αυξημένη δακρύρροια		5 (1,3)	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές		5 (1,3)	0
	Ίλιγγος		5 (1,3)	0
Καρδιακές διαταραχές*	Κολπική μαρμαρυγή		4 (1,1)	2 (0,5)
	Ταχυκαρδία		6 (1,6)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	**Ανεπιθύμητη αντίδραση**	**Όλοι οι βαθμοί n (%)**		**Βαθμού≥3 n (%)**
		Πολύ συχνές	**Συχνές**	
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση		20 (5,4)	2 (0,5)
	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση		8 (2,2)	7 (1,9)
	Υπέρταση		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ορθοστατική υπόταση		5 (1,3)	1 (0,3)
	Εξάψεις		5 (1,3)	0
	Ερυθρότητα		4 (1,1)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	44 (11,9)		5 (1,3)
	Βήχας	40 (10,8)		0
	Στοματο-φαρυγγικός πόνος		13 (3,5)	0
	Πνευμονία		9 (2,4)	6 (1,6)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	173 (46,6)		23 (6,2)
	Ναυτία	127 (34,2)		7 (1,9)
	Έμετος	84 (22,6)		7 (1,9)
	Δυσκοιλιότητα	76 (20,5)		4 (1,1)
	Κοιλιακό άλγος	43 (11,6)		7 (1,9)
	Δυσπεψία		25 (6,7)	0
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας		20 (5,4)	0
	Αιμορροΐδες		14 (3,8)	0
	Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση		12 (3,2)	0
	Αιμορραγία από το ορθό		8 (2,2)	2 (0,5)
	Ξηροστομία		8 (2,2)	1 (0,3)
	Διάταση της κοιλίας		5 (1,3)	1 (0,3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	37 (10)		0
	Ξηροδερμία		9 (2,4)	0
	Ερύθημα		5 (1,3)	0

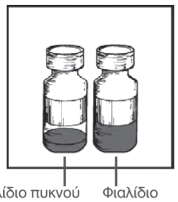
Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	60 (16,2)		14 (3,8)
	Αρθραλγία	39 (10,5)		4 (1,1)
	Πόνος στα άκρα		30 (8,1)	6 (1,6)
	Μυϊκοί σπασμοί		27 (7,3)	0
	Μυαλγία		14 (3,8)	1 (0,3)
	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα		11 (3)	1 (0,3)
	Πόνος στις πλευρές		7 (1,9)	3 (0,8)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		8 (2,2)	6 (1,6)
	Νεφρική ανεπάρκεια		7 (1,9)	6 (1,6)
	Δυσουρία		25 (6,7)	0
	Κωλικός νεφρού		5 (1,3)	1 (0,3)
	Αιματουρία	62 (16,7)		7 (1,9)
	Πολλακιουρία		13 (3,5)	1 (0,3)
	Υδρονέφρωση		9 (2,4)	3 (0,8)
	Κατακράτηση ούρων		9 (2,4)	3 (0,8)
	Ακράτεια ούρων		9 (2,4)	0
	Απόφραξη ουρητήρα		7 (1,9)	5 (1,3)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Άλγος πυέλου		7 (1,9)	1 (0,3)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	136 (36,7)		18 (4,9)
	Εξασθένιση	76 (20,5)		17 (4,6)
	Πυρεξία	45 (12,1)		4 (1,1)
	Περιφερικό οίδημα		34 (9,2)	2 (0,5)
	Φλεγμονή βλεννογόνου		22 (5,9)	1 (0,3)
	Πόνος		20 (5,4)	4 (1,1)
	Θωρακικό άλγος		9 (2,4)	2 (0,5)
	Οίδημα		7 (1,9)	1 (0,3)
	Ρίγη		6 (1,6)	0
	Αίσθημα κακουχίας		5 (1,3)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού≥3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένο σωματικό βάρος		32 (8,6)	0
	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		4 (1,1)	0
	Αυξημένες τρανσαμινάσες		4 (1,1)	0

[α] με βάση τις εργαστηριακές τιμές * βλ. αναλυτική παράγραφο πιο κάτω Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων *Ουδετεροπενία και σχετιζόμενα κλινικά συμβάματα* Η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού ≥3 με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα ήταν 81,7%. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της κλινικής ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού ≥3 ήταν 21,3% και 7,5%, αντίστοιχα. Η ουδετεροπενία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος (2,4%). Οι ουδετεροπενικές επιπλοκές περιλάμβαναν τις ουδετεροπενικές λοιμώξεις (0,5%), την ουδετεροπενική σηψαιμία (0,8%) και τη σηπτική καταπληξία (1,1%), οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε θανατηφόρο έκβαση. Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Καρδιακές διαταραχές και αρρυθμίες* Τα συμβάματα κάθε βαθμού που συγκαταλέγονταν στις καρδιακές διαταραχές ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με την οποία 6 ασθενείς (1,6%) είχαν καρδιακές αρρυθμίες βαθμού ≥3. Η επίπτωση της ταχυκαρδίας με την καμπαζιταξέλη ήταν 1,6%. Κανένα από τα περιστατικά δεν ήταν Βαθμού ≥3. Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,1% στην ομάδα της καμπαζιταξέλης. Τα συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με αναφορά αυτού του συμβάματος σε 2 ασθενείς (0,5%). Ένας ασθενής στην ομάδα της καμπαζιταξέλης πέθανε από καρδιακή ανεπάρκεια. Θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή αναφέρθηκε σε 1 ασθενή (0,3%) και καρδιακή ανακοπή αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (0,5%). Κανένα από αυτά τα συμβάματα δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με την καμπαζιταξέλη από τον ερευνητή. *Αιματουρία* Αιματουρία όλων των βαθμών παρατηρήθηκε στο 20,8% στα 25mg/m^2 στη μελέτη EFC11785 (βλ. παράγραφο 5.1). Σχεδόν στα δύο τρίτα των περιπτώσεων εντοπίστηκαν συγχυτικοί παράγοντες όπως εξέλιξη της νόσου, χρήση οργάνων, λοιμώξεις ή θεραπεία με αντιπηκτικά/ΜΣΑΦ/ασπιρίνη. *Άλλες εργαστηριακές παθολογικές τιμές* Η επίπτωση αναιμίας βαθμού ≥3, αυξημένων AST, ALT και χολερυθρίνης με βάση παθολογικές εργαστηριακές τιμές ήταν 10,5%, 0,7%, 0,9% και 0,6%, αντίστοιχα. *Διαταραχές του γαστρεντερικού* Έχουν παρατηρηθεί κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, γαστρίτιδα, ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Έχουν επίσης αναφερθεί αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάτρηση, ειλεός και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.4) *Διαταραχές του αναπνευστικού* Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίας/πνευμονίτιδας και διάμεσης πνευμονοπάθειας, μερικές φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) (βλέπε παράγραφο 4.4). *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* Μετακτινική κυστίτιδα λόγω προηγηθείσας ακτινοθεραπείας στην ουροδόχο κύστη, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγικής κυστίτιδας, έχει αναφερθεί όχι συχνά. Παιδιατρικός πληθυσμός βλ. παράγραφο 4.2 Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι ασθενείς* Μεταξύ των 371 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με JEVTANA στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη, 240 ασθενείς ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 70 ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ποσοστά κατά ≥5% υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς ήταν κόπωση (40,4% έναντι 29,8%), κλινική ουδετεροπενία (24,2% έναντι 17,6%), εξασθένιση (23,8% έναντι 14,5%), πυρεξία (14,6% έναντι 7,6%), ζάλη (10,0% έναντι 4,6%), ουρολοίμωξη (9,6% έναντι 3,1%) και αφυδάτωση (6,7% έναντι 1,5%), αντίστοιχα. Η επίπτωση των ακόλουθων ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμού ≥3 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς ήταν: ουδετεροπενία με βάση εργαστηριακά παθολογικά αποτελέσματα (86,3% έναντι 73,3%), κλινική ουδετεροπενία (23,8% έναντι 16,8%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (8,3% έναντι 6,1%) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Από τους 595 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καμπαζιταξέλη στα 25 mg/m2 στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη EFC 11785, οι 420 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω σε ποσοστά κατά τουλάχιστον 5% υψηλότερα σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς ήταν διάρροια (42,9% έναντι 32,6%), κόπωση (30,2% έναντι 19,4%), εξασθένιση (22,4% έναντι 13,1%), δυσκοιλιότητα (20,2% έναντι 12,6%), κλινική ουδετεροπενία (12,9% έναντι 6,3%), εμπύρετη ουδετεροπενία (11,2% έναντι 4,6%) και δύσπνοια (9,5% έναντι 3,4%). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω 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 Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στην καμπαζιταξέλη. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας θα είχαν να κάνουν με επιδείνωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η καταστολή του μυελού των οστών και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε μία εξειδικευμένη μονάδα και να παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με G-CSF το συντομότερο δυνατόν μετά τη διαπίστωση της υπερδοσολογίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται και άλλα κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Πυκνό διάλυμα Πολυσορβικό 80 Κιτρικό οξύ Διαλύτης Αιθανόλη 96% Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση. **6.3 Διάρκεια ζωής** Μη ανοιγμένα φιαλίδια: 3 χρόνια Μετά το άνοιγμα: Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος και του διαλύτη θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση τους αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Μετά την αρχική αραίωση του πυκνού διαλύματος με το διαλύτη: Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 1 ώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15˚C - 30˚C). Από μικροβιολογικής άποψης, το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2˚C έως 8˚C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά την τελική αραίωση στον σάκο/στη φιάλη έγχυσης: Χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας), καθώς και για 48 ώρες σε συνθήκες ψύξης (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας). Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2˚C έως 8˚C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30˚C. Μην ψύχετε. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Μία συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος και ένα φιαλίδιο διαλύτη: • Πυκνό διάλυμα: 1,5ml πυκνού διαλύματος σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) 15ml που κλείνει με γκρι ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγίζεται με αλουμινένιο κάλυμμα με ανοιχτό πράσινο πλαστικό καπάκι για εύκολο άνοιγμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60mg καμπαζιταξέλη ανά 1,5ml ονομαστικό όγκο (όγκος πλήρωσης: 73,2mg της καμπαζιταξέλης /1,83ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει αποδειχτεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του JEVTANA ότι αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ολόκληρο** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη του JEVTANA, υπάρχει ένας ελάχιστος εξαγώγιμος όγκος προμίγματος των 6ml που περιέχει 10mg/ml JEVTANA ο οποίος αντιστοιχεί στην ποσότητα της επισήμανσης των 60mg ανά φιαλίδιο. • Διαλύτης: 4,5ml διαλύτη σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) 15ml που κλείνει με γκρι ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγίζεται με αλουμινένιο κάλυμμα χρυσού χρώματος με άχρωμο πλαστικό καπάκι για εύκολο άνοιγμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4,5ml ονομαστικό όγκο (όγκος πλήρωσης: 5,67ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει αποδειχτεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την προσθήκη **ολόκληρου** του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου του πυκνού διαλύματος του JEVTANA 60 mg, η συγκέντρωση του διαλύματος προμίγματος θα είναι 10mg/ml JEVTANA. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το JEVTANA θα πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να χειρίζεται το προϊόν. Όπως και με οποιονδήποτε άλλον αντινεοπλασματικό παράγοντα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των διαλυμάτων του JEVTANA, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χρήση συσκευών περιορισμού, εξοπλισμού προσωπικής προστασίας (π.χ. γάντια) και διαδικασιών παρασκευής. Εάν το JEVTANA, σε οποιοδήποτε βήμα του χειρισμού του, έλθει σε επαφή με το δέρμα, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς την περιοχή επαφής με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνους, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς με νερό. Αραιώνετε πάντοτε το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με **ολόκληρη** την ποσότητα του παρεχόμενου διαλύτη πριν το προσθέσετε στο διάλυμα προς έγχυση. Διαβάστε προσεκτικά **ΟΛΟΚΛΗΡΗ** την παράγραφο αυτή πριν προβείτε σε ανάμιξη και αραίωση. Πριν τη χορήγηση, απαιτούνται **ΔΥΟ** αραιώσεις του JEVTANA. Ακολουθήστε τις οδηγίες παρασκευής που παρέχονται παρακάτω. Σημείωση: Τόσο το φιαλίδιο του πυκνού διαλύματος JEVTANA 60 mg/1,5 ml (όγκος πλήρωσης: 73,2 mg καμπαζιταξέλης/1,83 ml) όσο και το φιαλίδιο του διαλύτη (όγκος πλήρωσης: 5,67 ml) περιέχουν όγκο υπερπλήρωσης που αντισταθμίζει την απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει ότι μετά την αραίωση με **ΟΛΟΚΛΗΡΟ** το περιεχόμενο του συνοδευτικού διαλύτη, προκύπτει διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης. Η ακόλουθη διαδικασία αραίωσης δύο βημάτων θα πρέπει να διεξάγεται σε άσηπτες συνθήκες για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. **Βήμα 1: Αρχική αραίωση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με τον παρεχόμενο διαλύτη**

Βήμα 1.1

Επιθεωρήστε το φιαλίδιο πυκνού διαλύ-ματος και τον παρεχόμενο διαλύτη. Το πυκνό διάλυμα και ο διαλύτης θα πρέπει να είναι διαυγή.



Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος (60 mg-1,5 ml) Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.2
Χρησιμοποιώντας σύριγγα με προσαρ-μοσμένη βελόνα, αναρροφήστε σε άσηπτες συνθήκες **ολόκληρο** το περιεχόμενο του παρεχόμενου διαλύτη αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.

Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.3
Εισάγετε **ολόκληρο** το περιεχόμενο στο αντίστοιχο φιαλίδιο πυκνού διαλύματος. Για να περιορίσετε κατά το δυνατόν τη δημιουργία αφρού κατά την εισαγωγή του διαλύτη, κατευθύνετε τη βελόνα στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου που περιέχει το πυκνό διάλυμα και έγχύστε με αργό ρυθμό. Αφού ανασυσταθεί, το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 10 mg/ml καμπαζιταξέλης.

Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Φιαλίδιο διαλύτη

Βήμα 1.4
Απομακρύνετε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε κουνώντας το φιαλίδιο απαλά με το χέρι σας, αναπο-δογυρίζοντάς το επανειλημμένα έως την επίτευξη ενός διαυγούς και ομοιογενούς διαλύματος. Αυτό θα μπορούσε να διαρκέσει περίπου 45 δευτερόλεπτα.

Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Βήμα 1.5
Αφήστε αυτό το διάλυμα να ηρεμήσει για περίπου 5 λεπτά και στη συνέχεια ελέγξτε ότι το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές.
Είναι φυσιολογικό να έχει παραμείνει αφρός μετά από αυτή τη χρονική περίοδο.

Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη που έχει προκύψει περιέχει 10mg/ml καμπαζιταξέλης (εγχύσιμός όγκος τουλάχιστον 6 ml). Η δεύτερη αραίωση πρέπει να ακολουθήσει αμέσως (εντός 1 ώρας) όπως περιγράφεται αναλυτικά στο Βήμα 2. Για τη χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης ενδέχεται να απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια με το μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη **Βήμα 2: Δεύτερη (τελική) αραίωση για έγχυση**
Βήμα 2.1
Αναρροφήστε υπό άσηπτες συνθήκες την απαιτούμενη ποσότητα μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη (10 mg/ml καμπαζιταξέλης) με μια βαθμονομημένη σύριγγα με προ-σαρμασμένη βελόνα. Για παράδειγμα, μία δόση JEVTANA 45 mg θα απαιτούσε 4,5 ml του μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη που παρασκευάστηκε σύμφωνα με το Βήμα 1.Καθώς μπορεί να παραμένει αφρός στο τοίχωμα του φιαλιδίου αυτού του διαλύματος, μετά την παρασκευή του που περιγράφεται στο Βήμα 1, είναι προτιμότερο η βελόνα της σύριγγας να τοποθετείται στο μέσο κατά την εξαγωγή του υγρού.

Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

Βήμα 2.2

Εγχύστε σε στείρο σάκο χωρίς PVC που να περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 5% είτε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,10 mg/ml και 0,26 mg/ml.

Απαιτούμενη ποσότητα μίγματος πυκνού διαλύματος και διαλύτη

Διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Βήμα 2.3
Απομακρύνετε τη σύριγγα και αναμίξτε το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης, ανακινώντας απαλά με το χέρι σας με μια παλινδρομική κίνηση.

Βήμα 2.4
Όπως με όλα τα παρεντερικώς χορηγούμενα προϊόντα, το διάλυμα προς έγχυση που προκύπτει θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Καθώς το διάλυμα προς έγχυση είναι υπέρκορο, μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση μπορεί να είναι μεγαλύτερος κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες που αναφέρονται στην παράγραφο 6.3. Συνιστάται η χρήση ενός φίλτρου φλεβικής γραμμής με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μικρόμετρα (αναφέρεται και ως 0,2 μικρόμετρα) κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Μη χρησιμοποιείτε περιέκτες έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση του JEVTANA. Το JEVTANA δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός των αναφερόμενων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F - 75008 Paris Γαλλία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/11/676/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2011 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2015 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 03/04/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. Jevtana N.T.: 3.303,88€

SAGR.CAB.17.05.0262

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

OFEV nintedanib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ofev 100 mg μαλακά καψάκια. Ofev 150 mg μαλακά καψάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσυλική). Ένα καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσυλική). Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 1,2 mg λεκιθίνη σόγιας. Κάθε καψάκιο περιέχει 1,8 mg λεκιθίνη σόγιας. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Μαλακό καψάκιο (καψάκιο). Τα μαλακά καψάκια Ofev 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "100". Τα μαλακά καψάκια Ofev 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "150". **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Ofev ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης (IPF). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με Ofev θα πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της IPF. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Η δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν παραλειφθεί μια δόση, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση. Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300 mg. *Προσαρμογές της δόσης:* Επιπρόσθετα με τη συμπτωματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Ofev (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8), θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδο που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofev μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) ή σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα). Εάν ένας ασθενής δεν ανέχεται 100 mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με Ofev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Σε περίπτωση διακοπών λόγω αυξήσεων της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) › 3x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofev μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) η οποία ακολούθως μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):* Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων βάσει της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μπορεί να είναι πιθανότερο να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Λιγότερο από το 1% μιας εφάπαξ δόσης nintedanib απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 ml/min κάθαρση κρεατινίνης). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Το nintedanib αποβάλλεται κυρίως μέσω χολικής απέκκρισης/απέκκρισης με τα κόπρανα (› 90%). Η έκθεση αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, Child Pugh B, βλ. παράγραφο 5.2). Στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του Ofev είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή ή η μόνιμη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child Pugh B και C. Δε συνιστάται η θεραπεία ασθενών με μέτρια (Child Pugh B) και σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία με το Ofev (βλ. παράγραφο 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofev σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Ofev προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στο nintedanib, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Διαταραχές του γαστρεντερικού: *Διάρροια:* Στις δοκιμές INPULSIS (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού που αναφέρθηκε στο 62,4% έναντι του 18,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ofev και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και συνέβη εντός των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης στο 10,7% των ασθενών και σε μόνιμη διακοπή του nintedanib στο 4,4% των ασθενών.Η διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από τα πρώτα κλινικά σημεία με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να απαιτεί διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με το Ofev μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση επιμένουσας σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με το Ofev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. *Ναυτία και έμετος:* Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το συμβάν ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του nintedanib στο 2,0% των ασθενών. Ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή στο 0,8% των ασθενών. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με το Ofev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Ηπατική λειτουργία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofev δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου η θεραπεία με το Ofev δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A). Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση Ofev (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χορήγηση του nintedanib σχετίστηκε με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση (ALKP), γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)) με δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για γυναίκες ασθενείς. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση ή την προσωρινή διακοπή της δόσης. Η χορήγηση του nintedanib σχετίστηκε επίσης με αυξήσεις της χολερυθρίνης και φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη. Τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ofev και περιοδικά εφεξής (π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς) ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν στις μετρήσεις διαπιστωθούν αυξήσεις των τρανσαμινασών (AST ή ALT) › 3x ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με το Ofev και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με το Ofev μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) που μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οποιεσδήποτε αυξήσεις των ηπατικών δοκιμασιών σχετίζονται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με το Ofev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνηθούν οι εναλλακτικές αιτίες των αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Αιμορραγία: Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στις δοκιμές INPULSIS με το Ofev, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με αιμορραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη στο σκέλος του Ofev (10,3%) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (7,8%). Η μη σοβαρή επίσταξη αντιπροσώπευε το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν. Σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν με χαμηλές και παρόμοιες συχνότητες στις δύο ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο: 1,4%, Ofev: 1,3%). Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή των ασθενών που λαμβάνουν πλήρη δόση αντιπηκτικής θεραπείας δε συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες INPULSIS. Περιστατικά αιμορραγίας έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λάμβαναν ή όχι αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία). Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το Ofev μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα: Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποκλείστηκαν από τις δοκιμές INPULSIS. Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα αναφέρθηκαν όχι συχνά: στο 0,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 2,5% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με nintedanib. Ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αντανακλούν ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των ομάδων nintedanib και εικονικού φαρμάκου, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισαν εμφράγματα του μυοκαρδίου στην ομάδα του nintedanib (1,6%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%). Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Φλεβική θρομβοεμβολή: Στις δοκιμές INPULSIS δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων. Διατρήσεις του γαστρεντερικού: Στις δοκιμές INPULSIS δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Το Ofev θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από μια εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Η θεραπεία με το Ofev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάτρηση του γαστρεντερικού. Υπέρταση: Η χορήγηση του Ofev μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετριέται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά. Επιπλοκή επούλωσης τραύματος: Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διαταραχής της επούλωσης τραύματος στις δοκιμές INPULSIS. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση του nintedanib στην επούλωση τραύματος. Η θεραπεία με το Ofev θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεγχειρητικής διακοπής- να συνεχίζεται στη βάση της κλινικής εκτίμησης της ικανοποιητικής επούλωσης του τραύματος. Συγχορήγηση με πιρφενιδόνη: Η ταυτόχρονη θεραπεία του nintedanib με την πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε μια μελέτη σχεδιασμού παράλληλων ομάδων σε Ιάπωνες ασθενείς με IPF. Εικοσιτέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 28 ημέρες με 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα (13 ασθενείς έλαβαν nintedanib επιπρόσθετα σε χρόνια θεραπεία με τυπικές δόσεις πιρφενιδόνης, 11 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με nintedanib). Λόγω της βραχείας διάρκειας της ταυτόχρονης έκθεσης και του χαμηλού αριθμού των ασθενών δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της συγχορήγησης με πιρφενιδόνη. Επίδραση στο διάστημα QT: Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφος 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν παράταση του QTc. Αλλεργική αντίδραση: Τα διαιτητικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστό ότι προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής αναφυλαξίας, σε άτομα με αλλεργία στη σόγια. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυστικιών ενέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευάσματα σόγιας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp): Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στο nintedanib μειώθηκε κατά 50,3% με βάση την AUC και κατά 60,3% με βάση τη C_{max} κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του nintedanib. Σε συγχορήγηση με το Ofev, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή στο nintedanib. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Ofev (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και St. John's Wort/βαλσαμόχορτο) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού ταυτόχρονου φαρμακευτικού προϊόντος με καμία ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής της P-gp. Ένζυμα κυτοχρώματος (CYP): Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή. Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Δεν έχει διερευνηθεί η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις του nintedanib με ορμονικά αντισυλληπτικά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη: Το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Ofev να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Θα πρέπει να συνιστάται σε αυτές να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofev. Καθώς η επίδραση του nintedanib στο μεταβολισμό και την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών δεν έχει διερευνηθεί, θα πρέπει να εφαρμόζονται μέθοδοι φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης, για την αποφυγή εγκυμοσύνης. Κύηση: Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ofev σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται επίσης να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο στον άνθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώσουν το γιατρό ή το φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofev. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Ofev, θα πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Θα πρέπει να εξετάζεται η οριστική διακοπή της θεραπείας με το Ofev. Θηλασμός: Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nintedanib και των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα. Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες του nintedanib και των μεταβολιτών του (≤ 0,5% της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Ofev. Γονιμότητα: Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους διαταράσσεται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμο με εκείνο της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Ofev έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Ofev. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Το nintedanib έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές 1.529 ασθενών που πάσχουν από IPF. Τα δεδομένα για την ασφάλεια που παρατίθενται παρακάτω βασίζονται στις δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης III σε 1.061 ασθενείς που συγκρίνουν τη θεραπεία με nintedanib 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες (INPULSIS-1 και INPULSIS-2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση του nintedanib περιελάμβαναν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων. Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.4. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία συχνότητας. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν στην ομάδα nintedanib (638 ασθενείς) συγκεντρωτικά από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III διάρκειας 52 εβδομάδων ή από την περίοδο μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συχνότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	*Συχνότητα*
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Θρομβοπενία	*Όχι συχνές*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μείωση του βάρους	*Συχνές*
Μειωμένη όρεξη	*Συχνές*
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμορραγία	*Συχνές*
Υπέρταση	*Όχι συχνές*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Διάρροια	*Πολύ συχνές*
Ναυτία	*Πολύ συχνές*
Κοιλιακό άλγος	*Πολύ συχνές*
Έμετος	*Συχνές*
Παγκρεατίτιδα	*Όχι συχνές*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	*Πολύ συχνές*
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	*Συχνές*
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	*Συχνές*
Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)	*Συχνές*
Υπερχολερυθριναιμία	*Όχι συχνές*
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος (ALKP)	*Όχι συχνές*
Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη	*Μη γνωστές*

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Διάρροια:* Διάρροια αναφέρθηκε στο 62,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με nintedanib. Αυτό το συμβάν αναφέρθηκε ότι ήταν σοβαρής έντασης στο 3,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με nintedanib. Πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση αυτής ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Η διάρροια οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 4,4% των ασθενών, διαφορετικά τα συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). *Αυξημένα ηπατικά ένζυμα:* Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκαν στο 13,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με nintedanib. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δε σχετίζονταν με κλινική εκδήλωση ηπατικής νόσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ειδικούς πληθυσμούς, τα συνιστώμενα μέτρα και τις προσαρμογές της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε επιπρόσθετα στις παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω 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, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία από Ofev. Δύο ασθενείς στο ογκολογικό πρόγραμμα έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600 mg δύο φορές την ημέρα έως και οκτώ ημέρες. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του nintedanib, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότεροι οι ασθενείς ανάρρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκτέθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600 mg ημερησίως για ένα σύνολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ρινοφαρυγγίτιδα) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων αναφερόμενων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και γενικά υποστηρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE31. Μηχανισμός δράσης: Το nintedanib είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR) α και β, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Το nintedanib δεσμεύεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των υποδοχέων και εμποδίζει την ενδοκυττάρια μεταφορά σημάτων. Επιπρόσθετα το nintedanib αναστέλλει τις κινάσες Flt-3 (ομοιάζουσα με το Fms πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης), Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λεμφοκύτταρα), Lyn (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης lyn) και Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονιδίου src). Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: Το nintedanib αναστέλλει την ενεργοποίηση των ακολουθιών σηματοδότησης των FGFR και PDGFR που έχουν κρίσιμη εμπλοκή στον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη

διαφοροποίηση των πνευμονικών ινοβλαστών/ μυοϊνοβλαστών, των καθοριστικών κυττάρων στην παθολογία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Η δυνητική επίπτωση της αναστολής του VEGFR από το nintedanib και η αντιαγγειογενετική δράση του nintedanib στην παθολογία της IPF δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως επί του παρόντος. Σε μοντέλα προκλινικής νόσου πνευμονικής ίνωσης το nintedanib ασκεί ισχυρή αντιινωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Το nintedanib αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες σε ινοβλάστες ανθρώπινου πνεύμονα από ασθενείς με IPF. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Η κλινική αποτελεσματικότητα του nintedanib έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με πανομοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199.32) και INPULSIS-2 (1199.34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC ‹ 50% της προβλεπόμενης ή με διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO με διόρθωση ως προς την αιμοσφαιρίνη) ‹ 30 % της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με Ofev 150 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες.Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της Βίαιης Ζωτικής Χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF. Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC: Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφότερες τις δοκιμές. Βλ. Πίνακα 2 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 2: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα –ομάδα που έλαβε θεραπεία.

INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*204*	*309*
Ρυθμός[1] (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	*–239,9 (18,71)*	*–114,7 (15,33)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά[1]		*125,3*
95% CI		*(77,7, 172,8)*
p-τιμή		*‹ 0,0001*

INPULSIS-2

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*219*	*329*
Ρυθμός[1] (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	*–207,3 (19,31)*	*–113,6 (15,73)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά[1]		*93,7*
95% CI		*(44,8, 142,7)*
p-τιμή		*0,0002*

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*423*	*638*
Ρυθμός[1] (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	*–223,5 (13,45)*	*–113,6 (10,98)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά[1]		*109,9*
95% CI		*(75,9, 144,0)*
p-τιμή		*‹ 0,0001*

[1] *Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).*

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Η ισχύς της επίδρασης του nintedanib στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας. Σε ασθενείς με απουσία δεδομένων, η κύρια ανάλυση θεωρεί ότι η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν όμοια με την έκπτωση σε άλλους ασθενείς στην ίδια ομάδα θεραπείας. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που θεώρησε ότι σε ασθενείς με απουσία δεδομένων την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν η ίδια όπως σε όλους τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, η προσαρμοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου ήταν 113,9 mL/έτος (95% CI 69,2, 158,5) στην INPULSIS-1 και 83,3 mL/έτος (95% CI 37,6, 129,0) στην INPULSIS-2. Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC την εβδομάδα 52 και σε αναλύσεις ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC παρέχοντας περαιτέρω απόδειξη των αποτελεσμάτων του nintedanib στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Βλ. Εικόνα 1 για την πορεία της μεταβολής από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2. Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC: Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζονται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % όχι μεγαλύτερη από 5% (ένας ουδός ενδεικτικός του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός συντηρητικού ουδού 10%. Βλ. Πίνακα 3 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 3: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*204*	*309*
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*78 (38,2)*	*163 (52,8)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,85*
95% CI		*(1,28, 2,66)*
p-τιμή[2]		*0,0010*
Ουδός 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*116 (56,9)*	*218 (70,6)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,91*
95% CI		*(1,32, 2,79)*
p-τιμή[2]		*0,0007*

INPULSIS-2

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*219*	*329*
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*86 (39,3)*	*175 (53,2)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,79*
95% CI		*(1,26, 2,55)*
p-τιμή[2]		*0,0011*
Ουδός 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*140 (63,9)*	*229 (69,6)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,29*
95% CI		*(0,89, 1,86)*
p-τιμή[2]		*0,1833*

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά

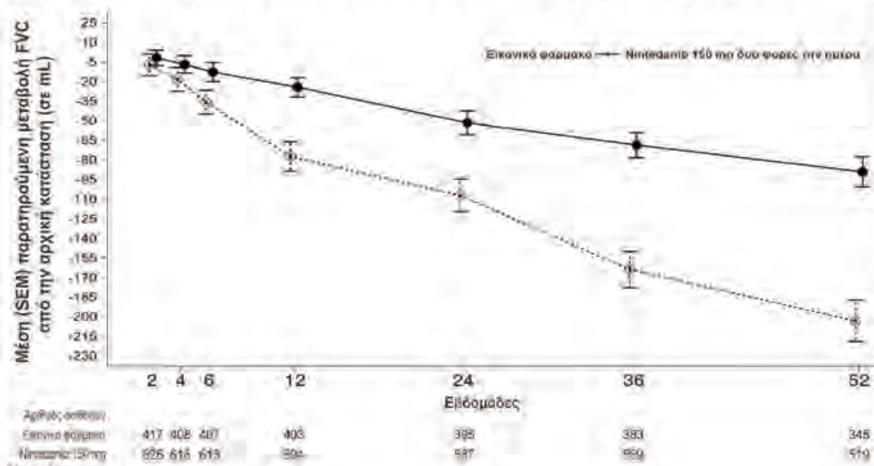
	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	*423*	*638*
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*164 (38,8)*	*338 (53,0)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,84*
95% CI		*(1,43, 2,36)*
p-τιμή[2]		*‹0,0001*
Ουδός 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC[1]	*256 (60,5)*	*447 (70,1)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		*1,58*
95% CI		*(1,21, 2,05)*
p-τιμή[2]		*0,0007*

[1] *Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.*

[2] *Με βάση μια λογιστική παλινδρόμηση.*

Εικόνα 1:

Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) στην πάροδο του χρόνου, μελέτες INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά



bid = δύο φορές την ημέρα

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (≥ 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος): Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος για ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,60, κάτι που καταδεικνύει μια μείωση 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 4: Συχνότητα των ασθενών με ≥ 10% απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή το θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα –ομάδα που έλαβε θεραπεία.

INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*204*	*309*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*83 (40,7)*	*75 (24,3)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,0001*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,53*
95% CI		*(0,39, 0,72)*

INPULSIS-2

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*219*	*329*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*92 (42,0)*	*98 (29,8)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,0054*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,67*
95% CI		*(0,51, 0,89)*

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*423*	*638*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*175 (41,4)*	*173 (27,1)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*‹ 0,0001*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,60*
95% CI		*(0,49, 0,74)*

[1] *Με βάση τα δεδομένα που συλλέχτηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).*

[2] *Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).*

[3] *Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.*

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52: Η συνολική βαθμολογία SGRQ που μετρά τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) αναλύθηκε σε 52 εβδομάδες. Στη δοκιμή INPULSIS-2, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν μεγαλύτερη αύξηση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα. Η επιδείνωση της HRQoL ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (-2,69, 95% CI: -4,95, -0,43, p=0,0197). Στη δοκιμή INPULSIS-1, η αύξηση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας: -0,05, 95% CI: -2,50, 2,40, p=0,9657). Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib (3,53) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μια διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Συνολικά, το αποτέλεσμα του nintedanib στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετριέται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ είναι μέτριο, υποδεικνύοντας μικρότερη επιδείνωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF: Στη δοκιμή INPULSIS-2, ο κίνδυνος της πρώτης οξείας παρόξυνσης της IPF σε 52 εβδομάδες ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στη δοκιμή INPULSIS-1 δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος της πρώτης οξείας παρόξυνσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 5 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 5: Ανάλυση της συχνότητας των ασθενών με οξείες παροξύνσεις της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*204*	*309*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*11 (5,4)*	*19 (6,1)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,6728*
Αναλογία κινδύνου[3]		*1,15*
95% CI		*(0,54, 2,42)*

INPULSIS-2

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*219*	*329*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*21 (9,6)*	*12 (3,6)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,0050*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,38*
95% CI		*(0,19, 0,77)*

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*423*	*638*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*32 (7,6)*	*31 (4,9)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,0823*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,64*
95% CI		*(0,39, 1,05)*

[1] *Με βάση τα δεδομένα που συλλέχτηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).*

[2] *Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).*

[3] *Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.*

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα οξείας παράξυνσης της IPF που αναφέρθηκαν από τον ερευνητή αξιολογήθηκαν από μια τυφλοποιημένη επιτροπή επιβεβαίωσης. Μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας του χρόνου έως την πρώτη «επιβεβαιωμένη» ή «πιθανολογούμενη» τεκμηριωμένη οξεία παρόξυνση της IPF πραγματοποιήθηκε στα συγκεντρωτικά δεδομένα. Η συχνότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόξυνση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nintedanib (1,9% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7% των ασθενών). Η ανάλυση του χρόνου έως την εμφάνιση συμβάντος (time to event analysis) των επιβεβαιωμένων παροξύνσεων με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων έδειξε αναλογία κινδύνου (HR) 0,32 (95% CI: 0,16, 0,65, p=0,0010). Αυτό υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μιας πρώτης οξείας τεκμηριωμένης παρόξυνσης της IPF ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο. Ανάλυση επιβίωσης: Στην προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης στις δοκιμές INPULSIS, η συνολική θνησιμότητα σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nintedanib (5,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,8%). Η ανάλυση του χρόνου έως το θάνατο (the analysis of time to death) κατέληξε σε μια αναλογία κινδύνου (HR) 0,70 (95% CI: 0,43, 1,12, p=0,1399). Το αποτελέσματα όλων των τελικών σημείων επιβίωσης (όπως η θνησιμότητα υπό θεραπεία και η θνησιμότητα από το αναπνευστικό) έδειξαν μια σταθερή αριθμητική διαφορά, ευνοϊκή για το nintedanib.

Πίνακας 6: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα –ομάδα που έλαβε θεραπεία

INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*204*	*309*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*13 (6,4)*	*13 (4,2)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,2880*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,63*
95% CI		*(0,29, 1,36)*

INPULSIS-2

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*219*	*329*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*20 (9,1)*	*22 (6,7)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,2995*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,74*
95% CI		*(0,40, 1,35)*

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά

	Εικονικό φάρμακο	*Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα*
Αριθμός σε κίνδυνο	*423*	*638*
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	*33 (7,8)*	*35 (5,5)*
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου[1]		
p-τιμή[2]		*0,1399*
Αναλογία κινδύνου[3]		*0,70*
95% CI		*(0,43, 1,12)*

[1] *Με βάση τα δεδομένα που συλλέχτηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).*

[2] *Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).*

[3] *Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.*

Υποστηρικτικά στοιχεία από τα αποτελέσματα της δοκιμής φάσης II (1199.30) Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα: Επιπρόσθετα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρέχονται από την τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για τον προσδιορισμό της δόσης φάσης II συμπεριλαμβανομένης μιας ομάδας δόσης nintedanib 150 mg δύο φορές την ημέρα. Το κύριο τελικό σημείο, ο ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερο στο σκέλος του nintedanib (-0,060 L/έτος, N=84) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (-0,190 L/έτος, N=83). Η υπολογιζόμενη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 0,131 L/έτος (95% CI: 0,027, 0,235). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας έφτασε σε ονομαστική στατιστική σημαντικότητα (p=0,0136). Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε 52 εβδομάδες ήταν 5,46 για το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας επιδείνωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και -0,66 για το nintedanib, υποδεικνύοντας σταθερότητα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Η υπολογιζόμενη μέση διαφορά για το nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -6,12 (95% CI: -10,57, -1,67, p=0,0071). Ο αριθμός των ασθενών με οξείες παροξύνσεις IPF σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του nintedanib (2,3%, N=86) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (13,8%, N=87). Η υπολογιζόμενη αναλογία κινδύνου του nintedanib έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,16 (95% CI: 0,04, 0,71, p=0,0054). Διάστημα QT: Σε μια ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκυττταρικό καρκίνο, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν και έδειξαν ότι μια εφάπαξ από στόματος δόση 200 mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές από στόματος δόσεις 200 mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTcF. Παιδιατρικός πληθυσμός: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ofev

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή

Συμπληρώστε την

"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε

- Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ N
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για ΤΑ ΓΝΩΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην IPF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Το nintedanib έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ως καψάκια μαλακής ζελατίνης κάτω από συνθήκες σίτισης (εύρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg ήταν 4,69% (90% CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδράσεις των μεταφορέων και σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η αναλογικότητα της δόσης καταδείχθηκε με την αύξηση της έκθεσης στο nintedanib (εύρος δόσης 50-450 mg μία φορά την ημέρα και 150-300 mg δύο φορές την ημέρα). Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μίας εβδομάδας χορήγησης το αργότερο. Μετά από την προλαψίη τροφής, η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάμεση tmax σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες). Κατανομή: Το nintedanib ακολουθεί τουλάχιστον διφασική κινητική κατανομής. Μετά από ενδοφλέβιο έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής (V_{ss}: 1.050 L, 45,0% gCV). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του nintedanib στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μείζονα πρωτεΐνη δέσμευσης. Το nintedanib κατανέμεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,869. Βιομετασχηματισμός: Η κύρια μεταβολική αντίδραση για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσες που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκουρονιδίωση από ένζυμα της ουριδίνο-5'-διφώσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), δηλ. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκουρονίδιο. Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μείζων εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του εστέρα. Κανένα εκ των nintedanib, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκουρονίδιο δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστρωμάτων του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγέων του CYP δεν αναμένονται. Αποβολή: Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390 ml/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από τα ούρα αμετάβλητης δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την από στόματος χορήγηση και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20 ml/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από στόματος χορήγηση [^{14}C] nintedanib ήταν μέσω κολικής απέκκρισης/απέκκρισης με τα κόπρανα (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (0,649% της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90%) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV % περίπου 50%). Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα: Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C_{max} και 1,38 φορές για την AUC_{τ}. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του nintedanib παρέμειναν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο. Μεταφορά: Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Για τα δυναμικά αλληλεπίδρασης του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υπόστρωμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής ατους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για το nintedanib ως υπόστρωμα του OCT-1. Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του nintedanib ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με IPF και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικά καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (N=1.191) και περιγραφικές διερευνήσεις, η έκθεση στο nintedanib δεν επηρεάστηκε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (που υπολογίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης), την κατανάλωση αλκοόλ ή τα γονότυπο της P-gp. Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) έδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση σε nintedanib ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4). *Ηλικία:* Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η $AUC_{1,ss}$ μειώθηκε κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5% του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών.Με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μια αύξηση στην έκθεση στο nintedanib περίπου 20-25% σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. *Σωματικό βάρος:* Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η $AUC_{1,ss}$ αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50 kg (5ο εκατοστημόριο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100 kg (95ο εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5 kg. *Φυλή:* Η γεωμετρική μέση έκθεση σε nintedanib ήταν κατά 33% υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδιάνους ασθενείς ενώ ήταν κατά 22% χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Τα δεδομένα από μαύρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους. *Ηπατική δυσλειτουργία:* Σε μια ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στο nintedanib βάσει της C_{max} και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3 – 3,7 για τη Cmax και 1,2 – 3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C_{max} (90% CI: 4,4 – 13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI: 5,7 – 13,1) βάσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή ηπατική δυαλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. *Ταυτόχρονη θεραπεία με πιρφενιδόνη:* Σε μια μικρή μελέτη σχεδιασμού παράλληλων ομάδων σε ιάπωνες ασθενείς με IPF (13 ασθενείς έλαβαν nintedanib επιπρόσθετα σε χρόνια θεραπεία με τυπικές δόσεις πιρφενιδόνης, 11 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με nintedanib), η έκθεση σε nintedanib μειώθηκε σε 68,3% με βάση την AUC και σε 59,2% με βάση τη C_{max} κατά τη συγχορήγηση με πιρφενιδόνη σε σύγκριση με τη χορήγηση του nintedanib ως μονοθεραπεία. Το nintedanib δεν είχε επίδραση στη ΦΚ της πιρφενιδόνης (βλ. παράγραφο 4.4). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Γενική τοξικολογία: Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας του nintedanib. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πάχυνση επιφυσιακών πλακών, αλλοιώσεις κοπτήρων) σχετίζονταν κυρίως με το μπιανισμό δράσης (π.χ. αναστολή του VEGFR-2) του nintedanib. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects). Διάρροια και έμετος που συνοδεύονται από μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά. Δεν υπήρχε ένδειξη αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους Cynomolgus. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλανταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πιθήκους Rhesus. Αναπαραγωγική τοξικότητα: Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδράσεις στην ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποθεραπευτικά επίπεδα έκθεσης. Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) αλλά αμφίσημες επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μια έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στη MRHD των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μια έκθεση χαμηλότερη από την MRHD. Μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως και την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα. Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένου nintedanib και/ή των μεταβολιτών του απεκκρίθηκαν στο γάλα (≤ 0,5% της κορηγούμενης δόσης). Από τις διετείς μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του nintedanib. Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό για το nintedanib. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψάκιου: τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, λίπος στερεό, λεκιθίνη (σόγιας) (E322). Κέλυφος καψάκιου: ζελατίνη, γλυκερόλη (85%), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172). Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλεναγλυκόλη (E1520). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25ºC. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Τα μαλακά καψάκια Ofev 100 mg/μαλακά καψάκια Ofev 150 mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: - 30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου - 60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002, EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004. **9. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 9 Ιανουαρίου 2017. **11. ΤΙΜΕΣ: OFEV SOFT. CAPS 100MG/CAP BTx60: Χ.Τ.:** 1.106,35€, **Ν.Τ.:** 994,73€, **Λ.Τ.:** 1.231,37€. **OFEV SOFT. CAPS 150MG/CAP BTx60: Χ.Τ.:** 2.075,09€, **Ν.Τ.:** 1.865,74€, **Λ.Τ.:** 2.265,58€.

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

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

Boehringer Ingelheim

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi▼
enzalutamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 52,4 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, μαλακό. Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm x 9 mm), με τυπωμένο το "ENZ" με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκείμενης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES. Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορείς (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR) (βλ. παράγραφο 4.5). Νεφρική δυσλειτουργία: Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν. Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά *New York Heart Association* (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (*Left Ventricular Ejection Fraction*-LVEF) ≥ 45%, βραδυκαρδία ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi. Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη. Έκδοχα: Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide. *Αναστολείς του CYP2C8:* Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχορηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). *Αναστολείς του CYP3A4:* Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A4. *Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4:* Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4. Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: *Επαγωγή ενζύμων:* Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρείας χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαχθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδίνο 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -συζευγμένα γλυκουρονίδια). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαχθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1). *In vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχορήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC), το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης ντοσεταξέλης (75 mg/m2 με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσεταξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) =0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)]. Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων. Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε: • Αναλγητικά (π.χ. φαιντανύλη, τραμαδόλη) • Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
• Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπαζιταξέλη) • Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) • Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ) • Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη) • β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη) • Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη) • Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη) • Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη) • Αντικά HIV (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη) • Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη) • Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) • Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)
Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεων (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide. *Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8:* Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi. *Υποστρώματα της P-gp: In vitro* δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. Εν τούτοις, υπό συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gp μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγνανίου (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχορηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. *Υποστρώματα των BCRP, MRP2 OAT3 και OCT1:* Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η αναστολή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο. *Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT:* Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide: Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,45% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).
Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία μη γνωστές*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές*: οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Γενικές διαταραχές	πολύ συχνές: εξασθένιση/κόπωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές: άγχος όχι συχνές: οπτικές ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές: κεφαλαλγία συχνές: επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδών όχι συχνές: νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις μη γνωστές*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Καρδιακές διαταραχές	μη γνωστές*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές: γυναικομαστία
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	μη γνωστές*: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: ξηροδερμία, κνησμός μη γνωστές*: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές: κατάγματα** μη γνωστές*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: πτώσεις

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
** Περιλαμβάνει όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Επιληπτική κρίση:* Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,45%) από τους 2051 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Στη δοκιμή AFFIRM, έξι ασθενείς (0,8%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν παρόντες σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδη, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστικότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, , Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 . Ιστότοπος: http://www.eof.gr. Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Φαξ: + 357 22608649. Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψακίου: Καπρυλικοί καπρικοί εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης-8. Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320). Βουτυλοϋδροξυτολουένιο (E321). Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη. Σορβιτόλης σορβιτάνης διάλυμα. Γλυκερόλη. Τιτανίου διοξείδιο (E171) Κεκαθαρμένο ύδωρ. Μελάνι εκτύπωσης: Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172). Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62 , 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/846/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013.

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

Τρόπος διάθεσης: **Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή**

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /CAP	Κουτί x 112 μαλακά καψάκια	€ 2477,03

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

astellas

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Xolair 150 mg ενέσιμο διάλυμα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 1 ml διαλύματος περιέχει 150 mg omalizumab*. *Το omalizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA σε κυτταρική σειρά θηλαστικού από ωοθήκη κινέζικου κρικετομύος (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα Διαφανές έως ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Αλλεργικό άσθμα Το Xolair ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (6 έως <12 ετών). Η θεραπεία με Xolair θα πρέπει να εξετάζεται μόνο στους ασθενείς με πειστικές ενδείξεις άσθματος στο οποίο εμπλέκεται η IgE (ανοσοσφαιρίνη Ε) (βλ. παράγραφο 4.2). Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω) Το Xolair ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς με σοβαρό επίμονο αλλεργικό άσθμα, οι οποίοι είναι θετικοί σε δερματική δοκιμασία ή in vitro αντίδραση σε ένα χρόνιο αερομεταφερόμενο αλλεργιογόνο και οι οποίοι έχουν μειωμένη πνευμονική λειτουργία (FEV_1 <80%), εμφανίζουν συχνά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας ή νυχτερινές αφυπνίσεις και οι οποίοι παρουσίασαν πολλαπλές τεκμηριωμένες σοβαρές παροξύνσεις άσθματος παρά τη χορήγηση υψηλών, ημερησίων δόσεων, εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μακράς δράσης εισπνεόμενου βήτα-2 αγωνιστή. Παιδιά (6 έως <12 ετών) Το Xolair ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς με σοβαρό επίμονο αλλεργικό άσθμα, οι οποίοι είναι θετικοί σε δερματική δοκιμασία ή σε in vitro αντιδραστικότητα σε ένα χρόνιο αερομεταφερόμενο αλλεργιογόνο, καθώς και σε συχνά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας ή σε νυχτερινές αφυπνίσεις και οι οποίοι παρουσίασαν πολλαπλές τεκμηριωμένες σοβαρές παροξύνσεις άσθματος παρά τη χορήγηση υψηλών ημερησίων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, μαζί με μακράς δράσης εισπνεόμενου βήτα-2 αγωνιστή. Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση Το Xolair ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία για την θεραπεία της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης σε ενήλικες και έφηβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) ασθενείς, η οποία είναι ανθεκτική στην H1 αντιισταμινική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με Xolair θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς πεπειραμένους στη διάγνωση και θεραπεία του σοβαρού επίμονου άσθματος ή της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης. Αλλεργικό άσθμα Δοσολογία Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα του Xolair καθορίζεται από τη βασική τιμή αναφοράς IgE (IU/ml), που έχει μετρηθεί πριν την έναρξη της αγωγής και το σωματικό βάρος (kg). Πριν τη χορήγηση της αρχικής δόσης, θα πρέπει να έχουν προσδιορισθεί τα επίπεδα IgE στους ασθενείς με οποιαδήποτε εφαρμοσμένη δοκιμασία ολικής IgE ορού, για τον καθορισμό της δόσης τους. Με βάση τις μετρήσεις αυτές μπορεί να απαιτηθεί για κάθε χορήγηση 75 έως 600 mg Xolair σε 1 έως 4 ενέσεις. Οι ασθενείς με IgE χαμηλότερη από 76 IU/ml έχουν μικρότερη πιθανότητα να ωφεληθούν (βλ. παράγραφο 5.1). Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει να εξασφαλίζουν ότι οι ενήλικες και έφηβοι ασθενείς με IgE χαμηλότερη από 76 IU/ml και τα παιδιά (6 έως <12 ετών) με IgE χαμηλότερη από 200 IU/ml παρουσιάζουν σαφή in vitro αντιδραστικότητα (RAST) σε ένα χρόνιο αερομεταφερόμενο αλλεργιογόνο πριν την έναρξη της θεραπείας. Βλέπε τον Πίνακα 1 για το διάγραμμα μετατροπής και τους Πίνακες 2 και 3 για τα διαγράμματα καθορισμού της δόσης σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (6 έως <12 ετών). Σε ασθενείς, των οποίων τα επίπεδα IgE της βασικής τιμής αναφοράς ή το σωματικό βάρος σε kg είναι εκτός των ορίων του δοσολογικού πίνακα, δεν πρέπει να χορηγείται Xolair. Η συνιστώμενη μέγιστη δόση είναι 600 mg omalizumab κάθε δύο εβδομάδες.

Πίνακας 1: Μετατροπή από τη δόση σε αριθμό συριγγών, αριθμό ενέσεων και συνολικό όγκο σε κάθε χορήγηση

Δόση (mg)	Αριθμός συριγγών		Αριθμός ενέσεων	Συνολικός ενέσιμος όγκος (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Πίνακας 2: ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ. Δόσεις Xolair (milligrams ανά δόση) χορηγούμενες με υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες

	Σωματικό βάρος (kg)									
Τιμή αναφοράς IgE (IU/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900						ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΒΛΕΠΕ ΠΙΝΑΚΑ 3				
>900-1000										
>1000-1100										

Πίνακας 3: ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ. Δόσεις Xolair (milligrams ανά δόση) χορηγούμενες με υποδόρια ένεση κάθε 2 εβδομάδες

	Σωματικό βάρος (kg)									
Τιμή αναφοράς IgE (IU/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100			ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΘΕ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΒΛΕΠΕ ΠΙΝΑΚΑ 2							
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600			ΜΗ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ- δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για δοσολογική σύσταση		
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Διάρκεια θεραπείας, παρακολούθηση και ρυθμίσεις της δόσης Το Xolair προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει πως χρειάζονται τουλάχιστον 12 με 16 εβδομάδες θεραπείας με Xolair για να εμφανιστεί η αποτελεσματικότητα. Στις 16 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με Xolair, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται από τον ιατρό τους σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αγωγής πριν τους χορηγηθούν επιπλέον ενέσεις. Η απόφαση για τη συνέχιση του Xolair μετά από την περίοδο των 16-εβδομάδων, ή σε επακόλουθες περιστάσεις, θα πρέπει να βασιστεί στο εάν παρατηρείται μια εμφανής βελτίωση στο συνολικό έλεγχο του άσθματος (βλ. παράγραφο 5.1, Συνολική αξιολόγηση του ιατρού για την αποτελεσματικότητα της αγωγής). Η διακοπή της θεραπείας με Xolair έχει γενικά ως αποτέλεσμα την επάνοδο σε υψηλά επίπεδα ελεύθερης IgE και στα σχετιζόμενα συμπτώματα. Τα συνολικά επίπεδα IgE είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια της αγωγής και παραμένουν αυξημένα έως και ένα έτος μετά τη διακοπή της αγωγής. Γι' αυτόν το λόγο, ο επανέλεγχος των επιπέδων IgE κατά τη διάρκεια της αγωγής με Xolair δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον καθορισμό της δόσης. Ο καθορισμός της δόσης μετά από διακοπές της αγωγής που διαρκούν λιγότερο από ένα έτος πρέπει να βασίζεται στα επίπεδα IgE στον ορό που ελήφθησαν κατά τον αρχικό καθορισμό της δόσης. Τα συνολικά επίπεδα της IgE ορού μπορούν να επανελέγχονται για τον καθορισμό της δόσης, μόνον εάν η αγωγή με Xolair έχει διακοπεί για ένα έτος ή περισσότερο. Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται στις σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακες 2 και 3). Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ) Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση είναι τα 300 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε τέσσερις εβδομάδες. Οι συνταγογραφούντες ιατροί συμβουλεύονται να επανεκτιμούν κατά διαστήματα την ανάγκη συνέχισης της θεραπείας. Η εμπειρία κλινικών μελετών για μακροχρόνια θεραπεία πέραν των 6 μηνών σε αυτή την ένδειξη είναι περιορισμένη. Ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών) Περιορισμένος αριθμός δεδομένων είναι διαθέσιμος για τη χρήση του Xolair σε ασθενείς άνω των 65 ετών, ενώ όμως δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτούνται διαφορετικές δόσεις απ' ό,τι σε νεότερους ενήλικες. Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια Δεν έχουν γίνει μελέτες όσον αφορά την επίδραση της ανεπαρκούς νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας στην φαρμακοκινητική του omalizumab. Λόγω του ότι η κάθαρση του omalizumab σε κλινικές δόσεις κυριαρχείται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (RES) δεν φαίνεται πιθανό αυτή να μεταβάλλεται από τη νεφρική ή την ηπατική ανεπάρκεια. Παρά το ότι δεν συνιστάται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς, το Xolair πρέπει να χορηγείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιατρικός πληθυσμός Στο αλλεργικό άσθμα, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xolair σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Στη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xolair σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τρόπος χορήγησης Για υποδόρια χορήγηση μόνο. Μην χορηγείτε μέσω της ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Οι ενέσεις χορηγούνται υποδόρια στην περιοχή του δελτοειδούς του βραχίονα. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί στον μηρό εάν για οποιοδήποτε λόγο αποκλείεται η χορήγηση στην περιοχή του δελτοειδούς του βραχίονα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αυτοχορήγησης του Xolair. Επομένως, η θεραπεία προορίζεται να χορηγείται μόνο από λειτουργό υγείας (βλ. παράγραφο 6.6 και επίσης την παράγραφο πληροφορίες για το νοσηλευτικό προσωπικό του φύλλου οδηγιών). **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Γενικά Το Xolair δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξέων παροξύνσεων άσθματος, του οξέος βρογχόσπασμου ή του status asthmaticus. Το Xolair δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο υπερανοσοσφαιριναιμίας Ε, ή αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, ή για την πρόληψη αναφυλακτικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από αλλεργία σε τροφές, ατοπική δερματίτιδα, ή αλλεργική ρινίτιδα. Το Xolair δεν ενδείκνυται για την θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Η θεραπεία με Xolair δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις, νόσους επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα ή με προϋπάρχουσα νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το Xolair σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δε συνιστάται απότομη διακοπή της θεραπείας των συστηματικών ή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μετά την έναρξη της θεραπείας με Xolair. Οι μειώσεις των κορτικοστεροειδών πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την άμεση επίβλεψη ενός ιατρού και μπορεί να χρειάζεται να πραγματοποιούνται σταδιακά. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Αλλεργικές αντιδράσεις τύπου 1 Κατά την χρήση του omalizumab, ενδέχεται να προκύψουν τοπικές ή συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και της αναφυλακτικής καταπληξίας, με εμφάνιση μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις εμφανίσθηκαν εντός 2 ωρών μετά την πρώτη και μεταγενέστερη χορήγηση Xolair, ενώ κάποιες εμφανίσθηκαν πέραν των 2 και ακόμα πέραν των 24 ωρών μετά την χορήγηση. Γι' αυτόν το λόγο, φαρμακευτικά προϊόντα για αντιμετώπιση των αναφυλακτικών αντιδράσεων θα πρέπει να είναι πάντα διαθέσιμα για άμεση χρήση μετά τη χορήγηση του Xolair. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ότι τέτοιες αντιδράσεις είναι πιθανές και ότι θα πρέπει να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα, σε περίπτωση που εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Ένα ιστορικό αναφυλαξίας που δεν σχετίζεται με το omalizumab μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση αναφυλαξίας μετά τη χορήγηση του Xolair. Αντισώματα στο omalizumab έχουν ανιχνευθεί σε ένα μικρό αριθμό ασθενών σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Η κλινική σχετικότητα των αντι- Xolair αντισωμάτων δεν είναι καλά αντιληπτή. Ορονοσία Αντιδράσεις ορονοσίας και τύπου ορονοσίας, οι οποίες είναι επιβραδυνόμενες τύπου III αλλεργικές αντιδράσεις, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα περιλαμβανομένου του omalizumab. Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει σχηματισμό ανοσο-συμπλέγματος και εναπόθεσης του λόγω της δημιουργίας αντισωμάτων έναντι του omalizumab. Τυπικά η έναρξη είναι 1-5 ημέρες μετά την χορήγηση της πρώτης ή των επακόλουθων ενέσεων, ακόμη μετά από μακράς διάρκεια θεραπεία. Συμπτώματα ενδεικτικά της ορονοσίας περιλαμβάνουν αρθρίτιδα/αρθραλγίες, εξάνθημα (κνίδωση ή άλλες μορφές), πυρετός και λεμφαδενοπάθεια. Τα αντιισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόληψη ή την θεραπεία αυτής της διαταραχής, και οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτα συμπτώματα. Σύνδρομο Churg-Strauss και υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο Ασθενείς με σοβαρό άσθμα μπορεί σπάνια να παρουσιάσουν συστηματικό υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο ή αλλεργική ηωσινοφιλική κοκκιωματώδη αγγειίτιδα (σύνδρομο Churg-Strauss), τα οποία και τα δύο συνήθως θεραπεύονται με συστηματικά κορτικοστεροειδή. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς σε θεραπεία με αντιασθματικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου και του omalizumab, μπορεί να εμφανίσουν ή αναπτύξουν συστηματική ηωσινοφιλία και αγγειίτιδα. Τα συμβάματα αυτά συχνά συσχετίζονται με την μείωση της θεραπείας με από του στόματος κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς αυτούς, οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση στην ανάπτυξη ηωσινοφιλίας, αγγειιτιδικού εξανθήματος, επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων, ανωμαλίες κοιλοτήτων παραρρινίων κόλπων, καρδιακών επιπλοκών, και/ή νευροπάθεια. Η διακοπή του omalizumab θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε όλες τις σοβαρές περιπτώσεις με τις πιο πάνω αναφερόμενες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρασιτικές (ελμινθικές) λοιμώξεις Η IgE μπορεί να εμπλέκεται στην ανοσολογική απόκριση ορισμένων ελμινθικών λοιμώξεων. Σε ασθενείς που βρίσκονται χρόνια σε υψηλό κίνδυνο ελμινθικής λοίμωξης, μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε αλλεργικούς ασθενείς έδειξε μια πολύ μικρή αύξηση στο ρυθμό ανάπτυξης λοίμωξης με omalizumab, αν και η πορεία, η σοβαρότητα και η ανταπόκριση στη θεραπεία της λοίμωξης δεν συσχετίσθηκαν. Ο ρυθμός της ελμινθικής λοίμωξης στο συνολικό κλινικό πρόγραμμα, που δεν σχεδιάστηκε για να ανιχνεύει τέτοιες λοιμώξεις ήταν λιγότερο από 1 σε 1.000 ασθενείς. Εντούτοις, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ελμινθική λοίμωξη ιδιαίτερα όταν ταξιδεύουν σε περιοχές που οι ελμινθικές λοιμώξεις είναι ενδημικές. Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην συνιστώμενη αντι-ελμινθική αγωγή θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του Xolair. Άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ Το αφαιρούμενο κάλυμμα της βελόνας αυτής της προγεμισμένης σύριγγας περιλαμβάνει ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευτεί φυσικό ελαστικό λάτεξ στο αφαιρούμενο κάλυμμα της βελόνας. Ωστόσο, η χρήση του Xolair ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ δεν έχει μελετηθεί και επομένως υπάρχει ένας ενδεχόμενος κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ο οποίος δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Καθώς η IgE μπορεί να εμπλέκεται στην ανοσολογική απόκριση ορισμένων ελμινθικών λοιμώξεων, το Xolair μπορεί έμμεσα να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία των ελμινθικών ή άλλων παρασιτικών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450, οι αντλίες εκροής και οι μηχανισμοί πρωτεϊνικής σύνδεσης δεν εμπλέκονται στην κάθαρση του omalizumab, έτσι η πιθανότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο είναι ελάχιστη. Μελέτες αλληλεπίδρασης του Xolair με φαρμακευτικό προϊόν ή με εμβόλια δεν έχουν διεξαχθεί. Δεν υπάρχει φαρμακολογικός λόγος να αναμένει κανείς ότι οι συνήθεις αγωγές που συνταγογραφούνται για τη θεραπεία του άσθματος ή της ΧΑΚ θα αλληλεπιδρούσαν με το omalizumab. Αλλεργικό άσθμα Σε κλινικές μελέτες, το Xolair χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε συνδυασμό με εισπνεόμενα και από του στόματος κορτικοστεροειδή, εισπνεόμενους βραχείας δράσης και μακράς δράσης βήτα αγωνιστές, τροποποιητές λευκοτριένης, θεοφυλλίνες και από του στόματος αντιισταμινικά. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ότι η ασφάλεια του Xolair τροποποιήθηκε με αυτά τα συχνά χρησιμοποιούμενα αντιασθματικά φαρμακευτικά προϊόντα. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων είναι διαθέσιμος για τη χρήση του Xolair σε συνδυασμό με ειδική ανοσοθεραπεία (θεραπεία υπο-ευαισθητοποίησης). Σε μια κλινική δοκιμή όπου το Xolair συγχορηγείτο με ανοσοθεραπεία, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xolair σε συνδυασμό με ειδική ανοσοθεραπεία παρατηρήθηκε να μην είναι διαφορετικές από αυτές του Xolair μόνο. Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ) Σε κλινικές μελέτες στη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ), το Xolair χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με αντιισταμινικά (αντι-H1, αντι-H2) και ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων (LTRA). Δεν υπάρχουν στοιχεία μεταβολής της ασφάλειας του omalizumab κατά τη χρήση του με τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με το γνωστό προφίλ ασφαλείας στο αλλεργικό άσθμα. Επιπλέον, η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε μη σχετική επίδραση των H2 αντιισταμινικών και των LTRA στη φαρμακοκινητική του omalizumab (βλ. παράγραφο 5.2). Παιδιατρικός πληθυσμός Σε κλινικές μελέτες στη ΧΑΚ, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ασθενών ηλικίας 12 έως 17 ετών, το Xolair χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με αντιισταμινικά (αντι-H1, αντι-H2) και LTRA. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του omalizumab σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το omalizumab περνά τον φραγμό του πλακούντα και η δυνατότητα πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο είναι άγνωστη. Το omalizumab έχει συσχετισθεί με ηλικιακά εξαρτώμενες μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων στα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, με μια σχετικά μεγαλύτερη ευαισθησία στα ζώα εφήβους (βλ. παράγραφο 5.3). Το Xolair δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν το omalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα έδειξαν απέκκριση του omalizumab στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το omalizumab δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν στοιχεία ανθρώπινης γονιμότητας για το omalizumab. Σε ειδικά σχεδιασμένες μη-κλινικές μελέτες γονιμότητας σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένων και των αυθόρμητων μελετών γονιμότητας (mating studies), δεν έχει παρατηρηθεί καμία δυσλειτουργία στην γονιμότητα ανδρών ή γυναικών μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις με επίπεδα δόσης omalizumab μέχρι και 75 mg/kg. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν γενοτοξικές επιδράσεις σε χωριστές μη-κλινικές μελέτες γενοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Xolair δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Αλλεργικό άσθμα Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες και έφηβους ηλικίας 12 ετών και άνω, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγίες και αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του άλγους της θέσης ένεσης, οίδημα, ερύθημα, κνησμός. Σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά ηλικίας 6 έως <12 ετών, οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανόν να σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν ήταν κεφαλαλγία, πυρεξία και άνω κοιλιακό άλγος. Οι περισσότερες από τις αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα. Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ο πίνακας 4 καταγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες στο συνολικό πληθυσμό ασφάλειας που έλαβαν αγωγή με Xolair ανά MedDRA κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες των συχνοτήτων καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000). Αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά την μετεγκριτική περίοδο καταγράφονται με συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες στο αλλεργικό άσθμα

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	Φαρυγγίτιδα
Σπάνιες	Παρασιτική λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Ιδιοπαθής θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, άλλες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του omalizumab
Μη γνωστές	Ορονοσία, μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό και λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία*
Όχι συχνές	Συγκοπή, παραισθησία, υπνηλία, ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Ορθοστατική υπόταση, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Αλλεργικός βρογχόσπασμος, βήχας
Σπάνιες	Οίδημα λάρυγγα
Μη γνωστές	Αλλεργική κοκκιωματώδης αγγειίτις (π.χ. σύνδρομο Churg Strauss)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Άνω κοιλιακό άλγος**
Όχι συχνές	Σημεία και συμπτώματα δυσπεψίας, διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα
Μη γνωστές	Αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Σπάνιες	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)
Μη γνωστές	Αρθραλγία, μυαλγία, οίδημα αρθρώσεως
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία**
Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης όπως οίδημα, ερύθημα, άλγος, κνησμός
Όχι συχνές	Γριππώδης συνδρομή, οίδημα βραχιόνων, αύξηση βάρους, κόπωση
*: Πολύ συχνό σε παιδιά ηλικίας 6 έως <12 ετών **: Σε παιδιά ηλικίας 6 έως <12 ετών	

Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ) Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του omalizumab διερευνήθηκαν με δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε 975 ασθενείς με ΧΑΚ, 242 εκ των οποίων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, 733 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με omalizumab για έως και 12 εβδομάδες και 490 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 24 εβδομάδες. Από αυτούς, 412 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 12 εβδομάδες και 333 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 24 εβδομάδες στη δόση των 300 mg. Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ένας ξεχωριστός πίνακας (Πίνακας 5) παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες για την ένδειξη ΧΑΚ που προκύπτουν από τις διαφορές στη δοσολογία και στους θεραπευτικούς πληθυσμούς (με σημαντικά διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητες, συγχορηγούμενα φάρμακα και ηλικίες [π.χ. οι μελέτες για το άσθμα συμπεριλάμβαναν παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών]). Ο Πίνακας 5 αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις (συμβάντα τα οποία σημειώθηκαν σε ≥1% των ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας και ≥2% συχνότερα σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας του omalizumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μετά από την ιατρική εξέταση)) που έχουν αναφερθεί στη δόση των 300 mg στις τρεις συγκεντρωτικές μελέτες φάσης III. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάζονται διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτές που ταυτοποιήθηκαν στην περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων και 24 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ανά συχνότητα, με τις πλέον συχνές αντιδράσεις να αναφέρονται πρώτες. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για την κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή (≥1/10), συχνή (≥1/100 έως <1/10), μη συχνή (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνια (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνια (<1/10.000) και άγνωστη (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη συγκεντρωτική βάση δεδομένων ασφαλείας για τη ΧΑΚ (ημέρα 1 έως εβδομάδα 24) στα 300 mg omalizumab

12-Εβδομάδες	**Συγκεντρωτικά δεδομένα για τις μελέτες 1, 2 και 3 του omalizumab**		**Κατηγορία συχνότητας**
	Εικονικό φάρμακο N=242	300 mg N=412	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Κολπίτιδα	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αρθραλγία	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Αντίδραση της θέσης ένεσης*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Συχνή
24-Εβδομάδες	**Συγκεντρωτικά δεδομένα για τις μελέτες 1 και 3 του omalizumab**		**Κατηγορία συχνότητας**
	Εικονικό φάρμακο N=163	300 mg N=333	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Συχνή
* Παρόλο που δεν παρουσίασε μια διαφορά 2% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης συμπεριλήφθηκαν καθώς όλα τα περιστατικά αξιολογήθηκαν ότι σχετίζονται αιτιολογικά με την υπό μελέτη θεραπεία.			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες σχετίζονται με τις ενδείξεις του αλλεργικού άσθματος και της ΧΑΚ Δεν έχουν ληφθεί σχετικά δεδομένα σε κλινικές μελέτες στη ΧΑΚ, τα οποία καθιστούν απαραίτητη την τροποποίηση των ακόλουθων παραγράφων. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.4. Αναφυλαξία Σε κλινικές δοκιμές, οι αναφυλακτικές αντιδράσεις ήταν σπάνιες. Ωστόσο, μετά από μια αθροιστική αναζήτηση στη βάση δεδομένων ασφαλείας τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά ανέκτησαν συνολικά 898 περιστατικά αναφυλαξίας. Με βάση μια εκτιμώμενη έκθεση 566,923 θεραπευτικά έτη ασθενών, αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα ρυθμό αναφοράς περίπου 0,20%. Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΑΤΕ) Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια ενδιάμεσων αναλύσεων μιας μελέτης παρατήρησης, παρατηρήθηκε μια αριθμητική ανισορροπία από ΑΤΕ. Ο ορισμός του σύνθετου καταληκτικού σημείου των ΑΤΕ συμπεριλάμβανε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη και καρδιαγγειακός θάνατος (συμπεριλαμβανομένων θανάτων από άγνωστη αιτία). Στην τελική ανάλυση της μελέτης παρατήρησης, το ποσοστό των ΑΤΕ ανά 1.000 έτη ασθενών ήταν 7,52 (115/15.286 έτη ασθενών) για τους ασθενείς που έλαβαν Xolair και 5,12 (51/9.963 έτη ασθενών) για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Σε μια πολυπαραμετρική ανάλυση με έλεγχο ως προς την αρχική τιμή διαθέσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ο λόγος κινδύνου ήταν 1,32 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,91 - 1,91). Σε μια ξεχωριστή συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δοκιμών, η οποία συμπεριέλαβε όλες τις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές διάρκειας 8 ή περισσότερων εβδομάδων, το ποσοστό των ΑΤΕ ανά 1.000 έτη ασθενών ήταν 2,69 (5/1.856 έτη ασθενών) για τους ασθενείς που έλαβαν Xolair και 2,38 (4/1.680 έτη ασθενών) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (αναλογία ποσοστού 1,13, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,24 – 5,71). Αιμοπετάλια Σε κλινικές δοκιμές, λίγοι ασθενείς είχαν αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εργαστηριακού εύρους. Καμία από αυτές τις αλλαγές δεν συσχετίσθηκε με επεισόδια αιμορραγιών ή με μείωση της αιμοσφαιρίνης. Κανένα μοντέλο εμμένουσας μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν αναφέρθηκε στον άνθρωπο (ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών), όπως παρατηρήθηκε στα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (βλ. παράγραφο 5.3), παρά το ότι μεμονωμένα περιστατικά ιδιοπαθούς θρομβοπενίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών έχουν αναφερθεί στην μετεγκριτική περίοδο. Παρασιτικές λοιμώξεις Σε αλλεργικούς ασθενείς σε χρόνιο υψηλό κίνδυνο ελμινθικής λοίμωξης, μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή έδειξε μια ελαφρώς αριθμητική αύξηση του ποσοστού λοίμωξης με το omalizumab που ήταν στατιστικά μη σημαντική. Η πορεία, η σοβαρότητα και η ανταπόκριση στη θεραπεία των λοιμώξεων δε συσχετίσθηκε (βλ. παράγραφο 4.4). Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος Έχουν αναφερθεί περιστατικά συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) κατά τις κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα και χρόνια αυθόρμητη κνίδωση. Η παθογένεια του ΣΕΛ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχει ακόμη καθορισθεί μέγιστη ανεκτή δόση του Xolair. Εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις έως και 4.000 mg έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς χωρίς ένδειξη δοσο-περιοριζόμενης τοξικότητας. Η υψηλότερη αθροιστική δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς ήταν 44.000 mg σε διάστημα 20 εβδομάδων και αυτή η δόση δεν οδήγησε σε οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν υποπτευθεί υπερδοσολογία, θα πρέπει ο ασθενής να παρακολουθείται για οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα. Θα πρέπει να αναζητηθεί και να εφαρμοστεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** L-αργινίνη υδροχλωρική L-ιστιδίνη υδροχλωρική L-ιστιδίνη Πολυσορβικό 20 Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής** 15 μήνες. Η διάρκεια ζωής συμπεριλαμβάνει πιθανές αποκλίσεις θερμοκρασίας. Το προϊόν μπορεί να διατηρηθεί συνολικά για 4 ώρες στους 25°C. Εάν είναι απαραίτητο, το προϊόν μπορεί να επιστραφεί στο ψυγείο για χρήση αργότερα, όμως αυτό μπορεί να γίνει μόνο μια φορά. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** 1 ml διάλυμα σε ένα προγεμισμένο βαρέλι σύριγγας (γυαλί τύπου I) με βελόνα (ατσάλι), (τύπου I) πώμα εισχώρησης με έμβολο και κάλυμμα βελόνας. Συσκευασία που περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα, και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 4 (4 συσκευασίες του 1) ή 10 (10 συσκευασίες του 1) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Πριν την ολοκλήρωση της ένεσης, αποφύγετε την επαφή με τους συνδετήρες ενεργοποίησης του συστήματος ώστε να αποφευχθεί η κάλυψη της βελόνας με το προστατευτικό της βελόνας. Χρησιμοποιώντας την σύριγγα 1. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω, τραβήξτε προσεκτικά το κάλυμμα από την βελόνα και απορρίψετε το. Μην αγγίζετε την εκτεθειμένη βελόνα. Κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλο σας μέχρι οι φυσαλλίδες να ανεβούν στο πάνω μέρος της σύριγγας. Σπρώξτε αργά το έμβολο προς τη βελόνα για να αφαιρέσετε τις φυσαλλίδες από τη σύριγγα χωρίς να αποβάλετε άσκοπα διάλυμα. 2. Ανασηκώστε ελαφρά την επιδερμίδα και εφαρμόστε την βελόνα. 3. Κρατώντας στην προεξοχή του δακτύλου, πατήστε αργά το έμβολο όσο πιο βαθιά πάει. Σε περίπτωση απώλειας διαλύματος από τη θέση εφαρμογής, τοποθετήστε την βελόνα πιο βαθιά. 4. Κρατώντας το έμβολο πλήρως πιεσμένο, τραβήξτε προσεκτικά την βελόνα απευθείας έξω από την θέση εφαρμογής. 5. Απελευθερώστε το έμβολο αργά και αφήστε το προστατευτικό της σύριγγας να καλύψει αυτόματα την εκτεθειμένη βελόνα. Οδηγίες απόρριψης Απορρίψετε την χρησιμοποιημένη σύριγγα αμέσως σε δοχείο για αιχμηρά. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/05/319/008 EU/1/05/319/009 EU/1/05/319/010 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιουνίου 2015 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 9 Σεπτεμβρίου 2016

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu Ενδεικτική Ν.Τ.: 277.57 €, Λ.Τ.: 359.96 € (σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου του ΦΠΑ όπως ισχύει) Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

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

GR1611550236

Cosentyx®
secukinumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 150 mg secukinumab* σε 1 ml. *Το secukinumab είναι ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εκλεκτικό για την ιντερλευκίνη 17A. Το secukinumab ανήκει στην IgG1/κ κατηγορία και παράγεται σε κύτταρα Ωοθηκών Κινεζικού Κρικητού (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (πένα SensoReady) Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Ψωρίαση κατά πλάκας Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Ψωριασική αρθρίτιδα Το Cosentyx, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (DMARD) δεν ήταν επαρκής (βλ. παράγραφο 5.1). Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη συμβατική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το Cosentyx προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων για τα οποία ενδείκνυται το Cosentyx. Δοσολογία *Ψωρίαση κατά πλάκας* Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg secukinumab με υποδόρια ένεση με αρχική χορήγηση της δόσης τις Εβδομάδες 0, 1, 2 και 3, ακολουθούμενη από μηνιαία δόση συντήρησης με έναρξη την Εβδομάδα 4. Η κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. *Ψωριασική αρθρίτιδα* Για τους ασθενείς με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωσίαση κατά πλάκας ή που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNFα (IR), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0, 1, 2 και 3, ακολουθούμενη από μηνιαία δοσολογία συντήρησης που ξεκινάει την Εβδομάδα 4. Κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. Για τους άλλους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0,1,2 και 3, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση που ξεκινάει την Εβδομάδα 4. *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα* Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0, 1, 2 και 3, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση που ξεκινάει την Εβδομάδα 4. Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία έως και 16 εβδομάδων. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση πιθανόν να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία / ηπατική δυσλειτουργία* Το Cosentyx δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Cosentyx σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Το Cosentyx πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Εάν είναι εφικτό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως σημεία της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς ενδέχεται να κάνουν μόνοι τους την ένεση του Cosentyx, εάν ο ιατρός κρίνει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να ενίουν την πλήρη ποσότητα του Cosentyx σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντική, ενεργός λοίμωξη (π.χ. ενεργός φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Λοιμώξεις Το Cosentyx δυνητικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν Cosentyx (βλ. παράγραφο 4.8) Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, και δεν έχρηζαν διακοπής της θεραπείας. Σχετιζόμενες με τον μηχανισμό δράσης του Cosentyx, μη-σοβαρές βλεννογονοδερματικές καντιντιασικές λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά με το secukinumab απ' ότι με το εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης (3,55 ανά 100 έτη ασθενών για το secukinumab 300 mg έναντι 1,00 ανά 100 έτη ασθενών για το εικονικό φάρμακο) (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Cosentyx σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την αποδοχή της λοίμωξης. Δεν αναφέρθηκε αυξημένη ευαισθησία στη φυματίωση στις κλινικές μελέτες. Ωστόσο, το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-φυματικής θεραπείας πριν από την έναρξη του Cosentyx στους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση. Νόσος του Crohn Απαιτείται προσοχή όταν το Cosentyx συνταγογραφείται σε ασθενείς με νόσο του Crohn καθώς παρατηρήθηκαν εξάρσεις της νόσου του Crohn, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν σοβαρές, σε κλινικές μελέτες τόσο στην ομάδα του Cosentyx όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με Cosentyx και έχουν νόσο του Crohn θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx. Σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χορήγηση του Cosentyx πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή. Άτομα ευαίσθητα στο Λάτεξ Το αφαιρούμενο καπάκι της προγεμισμένης πένας του Cosentyx περιέχει ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί μέχρι σήμερα φυσικό ελαστικό λάτεξ στο αφαιρούμενο καπάκι. Ωστόσο, η χρήση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας του Cosentyx σε άτομα ευαίσθητα στο λάτεξ δεν έχει μελετηθεί και επομένως υπάρχει δυνητικός κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας ο οποίος δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Εμβολιασμοί Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cosentyx. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Cosentyx μπορούν ταυτόχρονα να εμβολιασθούν με εμβόλια αδρανοποιημένων ή μη ζώντων μικροοργανισμών. Σε μία μελέτη, μετά από εμβολιασμούς με μηνιγγιτιδόκοκκο (meningococcal) και με αδρανοποιημένο ιό γρίπης (influenza), παρόμοια ποσοστά υγιών εθελοντών είτε υπό θεραπεία με 150 mg secukinumab είτε υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν επαρκή ανοσολογική απάντηση με τουλάχιστον τετραπλασιασμό των τίτλων αντισωμάτων κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου και της γρίπης. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Cosentyx δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στα εμβόλια του μηνιγγιτιδόκοκκου και της γρίπης. Ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία Στις μελέτες της ψωρίασης, δεν έχουν αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cosentyx σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με το Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους. Δεν υπάρχει άμεση απόδειξη για τον ρόλο της IL 17A στην έκφραση των ενζύμων του CYP450. Η σύνθεση κάποιων ενζύμων του CYP450 καταστέλλεται από τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών κατά τη διάρκεια χρόνιας φλεγμονής. Επομένως, οι αντι-φλεγμονώδεις θεραπείες, όπως ο αναστολέας της IL 17A secukinumab, ενδέχεται να οδηγήσουν σε εξομάλυνση των επιπέδων CYP450 με επακόλουθη χαμηλότερη έκθεση στα συγχορηγούμενα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP450. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η κλινικά σημαντική επίδραση στα υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό εύρος, η δόση των οποίων εξατομικεύεται (π.χ. βαρφαρίνη). Κατά την έναρξη της θεραπείας του secukinumab σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τέτοιου τύπου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση όταν το Cosentyx συγχορηγήθηκε με μεθοτρεξάτη (MTX) και/ή κορτικοστεροειδή στις μελέτες των αρθριτίδων (περιλαμβάνουν ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Εγκυμοσύνη Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του secukinumab σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Cosentyx κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από το secukinumab στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με Cosentyx, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Cosentyx για την γυναίκα. Γονιμότητα Η επίδραση του secukinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Cosentyx δεν ασκεί καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Συνολικά 6.804 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Cosentyx σε τυφλοποιημένες και ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες σε διάφορες ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα). Από αυτούς, 3.671 ασθενείς εκτέθηκαν στο Cosentyx επί τουλάχιστον ένα έτος, αντιπροσωπεύοντας έκθεση 6.450 ετών ασθενών. Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωρίαση κατά πλάκας Τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III στην ψωρίαση κατά πλάκας ομαδοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια του Cosentyx σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Συνολικά, αξιολογήθηκαν 2.076 ασθενείς (692 ασθενείς σε 150 mg, 690 ασθενείς σε 300 mg και 694 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (συχνότερα ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια ή μέτριας σοβαρότητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωριασική αρθρίτιδα Το Cosentyx μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην ψωριασική αρθρίτιδα με 1.003 ασθενείς (703 ασθενείς σε Cosentyx και 300 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) για συνολική έκθεση 1.061 ετών-ασθενών έκθεσης στη μελέτη (διάμεση διάρκεια έκθεσης για τους ασθενείς υπό θεραπεία με secukinumab: 456 ημέρες στη Μελέτη ΨΑ 1 και 245 ημέρες στη Μελέτη ΨΑ 2). Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ψωριασική αρθριτίδα υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνεπές με το προφίλ ασφάλειας στην ψωρίαση. Ανεπιθύμητες ενέργειες στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα Το Cosentyx μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με 590 ασθενείς (394 ασθενείς σε Cosentyx και 196 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) για συνολικά 755 έτη-ασθενών έκθεσης στη μελέτη (διάμεση διάρκεια έκθεσης για τους ασθενείς υπό θεραπεία με secukinumab: 469 ημέρες στη Μελέτη ΑΣ 1και 460 ημέρες στη Μελέτη ΑΣ 2). Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνεπές με το προφίλ ασφάλειας στην ψωρίαση. *Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες στην ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Πίνακας 1) αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: 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).

Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες[1])

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Ερπητική λοίμωξη του στόματος
	Όχι συχνές	Καντιντίαση του στόματος
		Τριχοφυτία των ποδιών
		Εξωτερική ωτίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση

[1]) Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (φάσης III) σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι εκτέθηκαν σε 300 mg, 150 mg, 75 mg ή εικονικό φάρμακο για θεραπεία διάρκειας έως 12 εβδομάδων (ψωρίαση) ή 16 εβδομάδες (ΨΑ και ΑΣ)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Λοιμώξεις Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών στην ψωρίαση κατά πλάκας (συνολικά 1.382 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Cosentyx και 694 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδες), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 28,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx συγκριτικά με το 18,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, οι οποίες δεν έχρηζαν διακοπής της θεραπείας. Σημειώθηκε αύξηση των καντιντιάσεων των βλεννογόνων ή του δέρματος, συμβατή με τον μηχανισμό δράσης, αλλά τα περιστατικά ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρά, ανταποκρινόμενα στην καθιερωμένη θεραπεία και δεν έχρηζαν διακοπής της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,14% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx και στο 0,3% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Καθ' όλη την περίοδο θεραπείας (συνολικά 3.430 ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx επί έως και 52 εβδομάδες για την πλειοψηφία των ασθενών), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 47,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,9 ανά έτος παρακολούθησης ασθενούς). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,015 ανά έτος παρακολούθησης ασθενούς). Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ψωρίασης. *Ουδετεροπενία* Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 της ψωρίασης, παρατηρήθηκε ουδετεροπενία πιο συχνά με το secukinumab απ' ότι με το εικονικό φάρμακο, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες. Ουδετεροπενία $<1,0\ 0,5x10^9$/l (CTCAE Βαθμού 3) αναφέρθηκε σε 18 από τους 3.430 (0,5%) ασθενείς από secukinumab, χωρίς δοσολογική και χρονική συσχέτιση με λοιμώξεις στις 15 από τις 18 περιπτώσεις. Δεν υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων πιο σοβαρής ουδετεροπενίας. Μη-σοβαρές λοιμώξεις με συνήθη ανταπόκριση στην καθιερωμένη θεραπεία που δεν έχρηζαν διακοπής του Cosentyx αναφέρθηκαν στις υπόλοιπες 3 περιπτώσεις. Η συχνότητα της ουδετεροπενίας στην ψωριασική αρθριτίδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι παρόμοια με εκείνη της ψωρίασης. Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας <0,5x109/l (CTCAE Βαθμού 4). *Αντιδράσεις υπερευαισθησίας* Στις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν κνίδωση και σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης στο Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). *Ανοσογονικότητα* Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, λιγότερο από 1% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx ανέπτυξε αντισώματα έναντι του secukinumab κατά τη θεραπεία διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Περίπου τα μισά από τα σχετιζόμενα με τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου ήταν εξουδετερωτικά, αλλά αυτό δεν σχετίστηκε με απώλεια της αποτελεσματικότητας ή με φαρμακοκινητικές ανωμαλίες. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας στις κλινικές μελέτες. Δόσεις έως και 30 mg/kg (περίπου 2.000 έως 3.000 mg) έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως στις κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Τρεχαλόζη διϋδρική L ιστιδίνη L ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική L μεθειονίνη Πολυσορβικό 80 Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής** 18 μήνες **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τις πένες στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το Cosentyx διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσεως τοποθετημένη σε πένα τριγωνικού σχήματος με διαφανές παράθυρο και ετικέτα (πένα SensoReady). Η προγεμισμένη σύριγγα στο εσωτερικό της πένας είναι μια γυάλινη σύριγγα του 1 ml με ελαστική κεφαλή εμβόλου επικαλυμμένη με FluroTec, βελόνα 27G x ½" και σκληρό κάλυμμα βελόνας από ελαστικό στυρολίου βουταδιενίου. Το Cosentyx διατίθεται σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 προγεμισμένες πένες και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες πένες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε προγεμισμένη πένα μίας χρήσης για ατομική χρήση. Μην ανακινείτε ή καταψύχετε την πένα. Η πένα πρέπει να βγαίνει από το ψυγείο 20 λεπτά πριν από την ένεση προκειμένου να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Πριν από τη χρήση συνιστάται ο οπτικός έλεγχος της προγεμισμένης πένας Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο σε ελαφρώς κίτρινο. Μπορεί να δείτε μία μικρή φυσαλίδα αέρα, κάτι που είναι φυσιολογικό. Να μην χρησιμοποιείται εάν το υγρό περιέχει ευδιάκριτα σωματίδια, είναι θολό ή ευκρινώς καφέ. Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης Κάθε χρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR United Kingdom **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/14/980/004 EU/1/14/980/005 EU/1/14/980/007 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 15.01.2015 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 01.04.2016 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ** Cosentyx INJ.SOL PF.P 150mg/1ml BTX2 PF.PENX1ml N.T. 967,47€ Λ.Τ. 1.197,61€ **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

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

GR160952649 / COS_SpA_ADV004_Sep_2016

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος). Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος). Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Entresto ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένα κλάσματα εξώθησης (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία: Η συνιστώμενη αρχική δόση του Entresto είναι ένα δισκίο των 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός από τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των 97 mg/103 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζητήματα ανοχής (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP] ≤95 mmHg, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμάκων, προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.4). Στην μελέτη PARADIGM-HF, το Entresto χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας, στην θέση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή άλλου αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ (ARB) (βλ. παράγραφο 5.1).Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις, συνεπώς για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 24 mg/26 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα και αργή τιτλοποίηση δόσης (να διπλασιάζεται κάθε 3-4 εβδομάδες) (βλ. «TITRATION» στην παράγραφο 5.1). Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό >5,4 mmol/l ή με SBP <100 mmHg (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με SBP ≥100 εως 110 mmHg. Το Entresto δεν πρέπει να συγχορηγείται με αναστολέα ΜΕΑ ή άλλο ARB. Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Entresto είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν παραλειφθεί μια δόση του Entresto, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένος πληθυσμός Η δόση πρέπει να είναι σύμφωνη με την νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς. Νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m^2) νεφρική δυσλειτουργία. Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (βλ. παράγραφο 5.1) το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Entresto δεν συνιστάται. Ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Entresto σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child Pugh). Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child Pugh). Η με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3). Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Entresto σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.Τρόπος χορήγησης Από στόματος χρήση. Το Entresto μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποια από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Entresto δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ. Γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4). Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2). Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Ο συνδυασμός του Entresto με αναστολέα ΜΕΑ αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση του Entresto δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ. Εάν η θεραπεία με Entresto διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του Entresto (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5). Ο συνδυασμός του Entresto με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός του Entresto με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Το Entresto περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλο προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υπόταση Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι ≥100 mmHg. Οι ασθενείς με SBP <100 mmHg δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χορηγήθηκε το Entresto κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς ≥65 ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP (<112 mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης του Entresto, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατριαιμία και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Entresto, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου. Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτριά νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR <30 ml/min/1,73 m^2) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και το Entresto δεν συνιστάται. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας Η χρήση του Entresto μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περεταίρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Υπερκαλιαιμία Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού >5,4 mmol/l. Η χρήση του Entresto μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, η προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι >5,4 mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί. Αγγειοοίδημα Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Entresto. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, το Entresto θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπάρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παράλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοείδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν το Entresto χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3). Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας Το Entresto μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη του Entresto σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτά των πληθυσμά. B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Entresto επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1) Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Entresto ήταν υπόταση, υπερκαλιαιμία και νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Entresto (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η ασφάλεια του Entresto σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αξιολογήθηκε στην πιλοτική φάσης 3 μελέτη PARADIGM-HF, στην οποία συγκρίθηκαν ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με δύο φορές την ημέρα χορηγούμενο Entresto 97 mg/103 mg (n=4.203) ή εναλαπρίλη 10 mg (n=4.229). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Entresto έλαβαν θεραπεία για διάμεση διάρκεια έκθεσης 24 μήνες. Έλαβαν θεραπεία 3.271 ασθενείς για περισσότερο από ένα έτος. Στην μελέτη PARADIGM-HF, οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ και/ή ARBs και επίσης έπρεπε να ολοκληρώσουν με επιτυχία την διαδοχική χορήγηση εναλαπρίλης και Entresto ανά περιόδους (διάμεση φαρμακευτική έκθεση των 15 και 29 ημερών, αντίστοιχα) πριν την τυχαιοποιημένη διπλό-τυφλή περίοδο. Κατά την διάρκεια χορήγησης της εναλαπρίλη ανά περίοδο, 1,102 ασθενείς (10,5%) διέκοψαν μόνιμο από τη μελέτη, εκ των οποίων το 5,6% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τις συχνότερες να είναι νεφρική διαταραχή (1,7%), υπερκαλιαιμία (1,7%) και υπόταση (1,4%). Κατα την διάρκεια χορήγησης του Entresto ανά περίοδο, 10,4% των ασθενών διέκοψε μόνιμα, εκ των οποίων το 5,9% λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με τις συχνότερες να είναι νεφρική διαταραχή (1,8%), υπόταση (1,7%) και υπερκαλιαιμία (1,3%). Λόγω της διακοπής της θεραπείας κατά τη διάρκεια της χορήγησης ανά περιόδους, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα ενδεχομένως να είναι χαμηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά στην κλινική πρακτική. Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης στη διπλό τυφλή περίοδο της μελέτης PARADIGM-HF σημειώθηκε σε 450 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Entresto (10,7%) και σε 516 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (12,2%). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες. Χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: 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). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένιση	Συχνές

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Αγγειοοίδημα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Entresto έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Entresto, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Entresto (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4). Υπερκαλιαιμία κάλιο του ορού Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδο >5,4 mmol/l υπερκαλιαιμίας και καλίου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν Entresto και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα. Πίεση Αίματος Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν Entresto σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα. Νεφρική δυσλειτουργία Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν Entresto και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλάργός, Αθήνα, Τηλ.: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/008-010 Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/011-013 Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/014-016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 19 Νοεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 26 Ιουνίου 2016

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

11. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: Entresto 24 mg/26 mg (28 tabs): €81,26, Entresto 49 mg/51 mg (56 tabs): €157,08, Entresto 97 mg/103 mg (56 tabs): €157,08.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Με ιατρική συνταγή.

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

EXJADE®
(deferasirox) FILM-COATED 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXJADE 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - EXJADE 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - EXJADE 360 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

EXJADE 90 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg deferasirox. EXJADE 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg deferasirox. EXJADE 360 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 360 mg deferasirox. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό δισκίο. EXJADE 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Γαλάζιο, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και με εντυπωμένα στοιχεία (NVR στην μία επιφάνεια και 90 στην άλλη). Διαστάσεις δισκίου κατά προσέγγιση 10,7 mm x 4,2 mm. EXJADE 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Μπλε, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και με εντυπωμένα στοιχεία (NVR στην μία επιφάνεια και 180 στην άλλη). Διαστάσεις δισκίου κατά προσέγγιση 14 mm x 5,5 mm. EXJADE 360 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Σκούρο μπλε, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και με εντυπωμένα στοιχεία (NVR στην μία επιφάνεια και 360 στην άλλη). Διαστάσεις δισκίου κατά προσέγγιση 17 mm x 6,7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EXJADE ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία ηλικίας 6 ετών και άνω. Το EXJADE ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των μεταγγίσεων αίματος εάν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής στις παρακάτω ομάδες ασθενών:

- σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας από 2 έως 5 ετών,
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μη συχνών μεταγγίσεων αίματος (<7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας 2 ετών και άνω,
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ασθενείς με άλλους τύπους αναιμίας ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το EXJADE ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο που απαιτεί θεραπεία με χηλικό παράγοντα όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας ηλικίας 10 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το EXJADE θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο. Δοσολογία: Υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων: Συνιστάται η θεραπεία να ξεκινά μετά τη μετάγγιση περίπου 20 μονάδων (περίπου 100 ml/kg) συμπεπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (PRBC) ή όποτε υπάρχει ένδειξη από την κλινική παρακολούθηση ότι υπάρχει χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου (π.χ. φερριτίνη ορού >1.000 μg/l). Οι δόσεις (σε mg/kg) θα πρέπει να υπολογίζονται και να στρογγυλοποιούνται στο αμέσως επόμενο πλήρες δισκίο. Οι στόχοι της χηλικής θεραπείας σιδήρου είναι η απομάκρυνση της ποσότητας του χορηγούμενου σιδήρου με τις μεταγγίσεις και, εάν είναι απαραίτητο, η μείωση του ήδη υπάρχοντος φορτίου σιδήρου. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EXJADE επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου του EXJADE (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση αλλαγής από διασπειρόμενα δισκία σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων θα πρέπει να είναι 30% χαμηλότερη από τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο. Οι αντίστοιχες δόσεις για τις δύο μορφές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις για υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων

	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Διασπειρόμενα δισκία	Μεταγγίσεις	Φερριτίνη Ορού
Δόση έναρξης	**14 mg/kg/ημέρα**	**20 mg/kg/ημέρα**	Μετά από 20 μονάδες (περίπου 100 ml/kg) PRBC	ή >1.000 μg/l
Εναλλακτικές δόσεις έναρξης	21 mg/kg/ημέρα	30 mg/kg/ημέρα	>14 ml/kg/μήνα PRBC (περίπου >4 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	
	7 mg/kg/ημέρα	10 mg/kg/ημέρα	<7 ml/kg/μήνα PRBC (περίπου. <2 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	
Για ασθενείς καλά ελεγχόμενους υπό deferoxamine	Ένα τρίτο της δόσης deferoxamine	Μιση δόση deferoxamine		
Παρακολούθηση				**Μηνιαία**
Εύρος στόχος				**500-1.000 μg/l**
	Αύξηση			>2.500 μg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα Έως 28 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα Έως 40 mg/kg/ ημέρα		
Βήματα Προσαρμογής (Κάθε 3-6 μήνες)	**Μείωση**			
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα		<2.500 μg/l
	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δόσεις >21 mg/kg/ ημέρα	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δόσεις >30 mg/ kg/ ημέρα		
	- Όταν επιτευχθεί ο στόχος			500-1.000 μg/l
Μέγιστη δόση	**28 mg/kg/ ημέρα**	**40 mg/kg/ ημέρα**		
Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής				**<500 μg/l**

Δόση έναρξης: Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση του EXJADE επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι 14 mg/kg σωματικού βάρους. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 14 ml/kg/μηνιαίως συμπεπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (περίπου >4 μονάδες /μηνιαίως για έναν ενήλικα) και στους οποίους απαιτείται ελάττωση των αυξημένων επιπέδων σιδήρου του οργανισμού, μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 21 mg/kg μπορεί να ληφθεί υπόψη. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερα από 7 ml/kg/μηνιαίως συμπεπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (περίπου <2 μονάδες /μηνιαίως για έναν ενήλικα) και στους οποίους δεν απαιτείται ελάττωση των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού, μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 7 mg/kg μπορεί να ληφθεί υπόψη. Η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται τυχόν αύξηση της δόσης εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους ασθενείς οι οποίοι ήδη ρυθμίζονται καλά με τη θεραπεία με δεφεροξαμίνη, μία αρχική δόση EXJADE επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η οποία αριθμητικά είναι το ένα τρίτο της δόσης της δεφεροξαμίνης, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη (π.χ. ένας ασθενής που λαμβάνει 40 mg/kg/ημερησίως δεφεροξαμίνης για 5 ημέρες εβδομαδιαίως (ή ισοδύναμη) θα μπορούσε να μεταφερθεί σε μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 14 mg/kg/ ημερησίως του EXJADE επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Όταν αυτό οδηγήσει σε ημερήσια δόση μικρότερη από 14 mg/kg σωματικού βάρους, η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται τυχόν αύξηση της δόσης εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Προσαρμογή της δόσης: Συνιστάται παρακολούθηση της φερριτίνης ορού κάθε μήνα και προσαρμογή της δόσης του EXJADE, εάν απαιτείται, κάθε 3 έως 6 μήνες με βάση την τάση της φερριτίνης ορού. Προσαρμογές της δόσης της τάξης των 3,5 έως 7 mg/kg μπορεί να γίνουν σταδιακά και θα προσαρμόζονται αναλόγως της ανταπόκρισης του ασθενούς και των θεραπευτικών στόχων (διατήρηση ή μείωση του φορτίου σιδήρου). Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε δόσεις των 21 mg/kg (π.χ. επίπεδα φερριτίνης ορού σταθερά άνω των 2.500 μg/l και χωρίς να υπάρχει τάση μείωσης τους με την πάροδο του χρόνου), θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη δόσεις μέχρι 28 mg/kg. Η διαθεσιμότητα στοιχείων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με διασπειρόμενα δισκία EXJADE χορηγούμενα σε δόσεις υψηλότερες των 30 mg/kg είναι προς το παρόν περιορισμένη (παρακολούθηση 264 ασθενών για περίπου 1 χρόνο μετά από κλιμάκωση της δοσολογίας). Εάν επιτυγχάνεται μόνο πολύ φτωχός έλεγχος αιμοσιδήρωσης σε δόσεις μέχρι 21 mg/kg, μια επιπλέον αύξηση (μέχρι το μέγιστο των 28 mg/kg) μπορεί να μην επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο και να χρειαστεί να ληφθεί υπ' όψη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή όταν είναι δυνατή. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος σε δόσεις υψηλότερες των 21 mg/kg, η θεραπεία σε αυτές τις δοσολογίες δεν θα πρέπει να συνεχιστεί και εάν είναι δυνατόν να ληφθούν υπ' όψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Δόσεις άνω των 28 mg/kg δεν συνιστώνται λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με δόσεις πάνω από αυτό το επίπεδο. Σε ασθενείς σε θεραπεία με δόσεις υψηλότερες των 21 mg/kg, όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη μειώσεις της δοσολογίας κατά 3,5 έως 7 mg/kg (π.χ. επίπεδα φερριτίνης ορού επίμονα χαμηλότερα των 2.500 μg/l με τάση μείωσης με τον χρόνο). Σε ασθενείς των οποίων το επίπεδο φερριτίνης ορού έχει επιτύχει τον στόχο (συνήθως μεταξύ 500 και 1.000 μg/l), θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη μειώσεις δόσεων κατά 3,5 έως 7 mg/kg με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φερριτίνης ορού στο επιθυμητό εύρος τιμών. Αν η φερριτίνη ορού μειώνεται σταθερά κάτω από 500 μg/l, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μη-εξαρτώμενα από μεταγγίσεις σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας: Η θεραπεία με χηλικό παράγοντα θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον στοιχειοθετείται η υπερφόρτωση με σίδηρο (συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ [LIC] ≥5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού συνεχώς >800μg/l). Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)είναι η μέθοδος εκλογής του καθορισμού της υπερφόρτωσης με σίδηρο και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε φορά που είναι διαθέσιμη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χηλικό παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερβολικής χήλισης σε όλους τους ασθενείς. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EXJADE επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου του EXJADE (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση αλλαγής από διασπειρόμενα δισκία σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων θα πρέπει να είναι 30% χαμηλότερη από τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο. Οι αντίστοιχες δόσεις για τις δύο μορφές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις για μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας

	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Διασπειρόμενα δισκία	Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)*		Φερριτίνη ορού
Δόση έναρξης	**7 mg/kg/ημέρα**	**10 mg/kg/ ημέρα**	≥5 mg Fe/g dw	ή	>800 μg/l
Παρακολούθηση					**Μηνιαία**
Βήματα προσαρμογής (κάθε 3-6 μήνες)	**Αύξηση**		≥7 mg Fe/g dw	ή	>2.000 μg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα			
	Μείωση		<7 mg Fe/g dw	ή	≤2.000 μg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα			
Μέγιστη δόση	**14 mg/kg/ ημέρα**	**20 mg/kg/ ημέρα**			
	7 mg/kg/ ημέρα	**10 mg/kg/ ημέρα**			
	Για ενήλικες		δεν αξιολογήθηκε	και	≤2.000 μg/l
	Για παιδιατρικούς ασθενείς				
Διακοπή			**<3 mg Fe/g dw**	or	**<300 μg/l**
Επανέναρξη θεραπείας			**Δεν συνιστάται**		

Η LIC* είναι η μέθοδος εκλογής προσδιορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου. *Δόση έναρξης*: Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης του EXJADE επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας είναι 7 mg/kg σωματικού βάρους. *Παρακολούθηση της δόσης*: Συνιστάται η παρακολούθηση της φερριτίνη του ορού κάθε μήνα. Μετά από κάθε 3 έως 6 μήνες θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια αύξηση της δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg εάν η LIC είναι ≥7 mg Fe/g dw, ή αν η φερριτίνη του ορού είναι συνεχώς >2000 μg/l και δεν δείχνει τάση μείωσης και ο ασθενής ανέχεται καλά το φαρμακευτικό προϊόν. Δόσεις πάνω από 14 mg/kg δεν συνιστώνται γιατί δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από αυτό το επίπεδο σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας. Σε ασθενείς των οποίων η LIC δεν αξιολογήθηκε και η φερριτίνη του ορού είναι ≤2000 μg/l η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg. Για ασθενείς στους οποίους η δόση αυξήθηκε σε >7 mg/kg,μείωση της δόσης στα 7 mg/kg ή λιγότερο συνιστάται όταν η LIC είναι <7 mg Fe/g dw ή η φερριτίνη του ορού είναι ≤2000 μg/l. *Παύση της θεραπείας*: Όταν έχει επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στο σώμα (LIC <3 mg Fe/g dw ή φερριτίνη ορού <300 μg/l), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της θεραπείας σε ασθενείς που επαναασυσσωρεύουν σίδηρο αφού έχουν επιτύχει ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στο σώμα και για το λόγο αυτό δεν μπορεί να συστηθεί η επανάληψη της θεραπείας. *Είδος πληθυσμού: Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)*: Οι συνιστώμενες δοσολογίες για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι οι ίδιες με αυτές που περιγράφονται παραπάνω. Σε κλινικές μελέτες, οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερη συχνότητα απ' ότι οι νεώτεροι ασθενείς (ιδιαίτερα, διάρροια) και θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας. *Παιδιατρικός πληθυσμός*: *Υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων*: Οι συνιστώμενες δοσολογίες για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων είναι οι ίδιες, όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Αλλαγές στο βάρος των παιδιατρικών ασθενών με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της δόσης. Σε παιδιά με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω των μεταγγίσεων αίματος ηλικίας 2 έως 5 ετών, η έκθεση είναι μικρότερη από αυτή των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα μπορεί επομένως να απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που είναι απαραίτητες στους ενήλικες. Ωστόσο, η αρχική δόση πρέπει να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων, και κατόπιν να ακολουθεί εξατομικευμένη τιτλοποίηση. *Μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας*: Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg. Σε αυτούς τους ασθενείς, η στενότερη παρακολούθηση της LIC και της φεριτίνης του ορού είναι ουσιώδης για την αποφυγή υπερβολικής χήλισης: επιπλεόν των μηνιαίων εκτιμήσεων της φερριτίνης του ορού, η LIC πρέπει να παρακολουθείται κάθε τρεις μήνες όταν η φεριτίνη του ορού είναι ≤800 μg/l. *Παιδιά από τη γέννηση ως την ηλικία των 23 μηνών*: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του EXJADE σε παιδιά από τη γέννηση ως την ηλικία των 23 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*: Το EXJADE δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*: Το EXJADE δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh B), η δόση θα πρέπει να μειώνεται σημαντικά και ακολούθως να αυξάνεται προοδευτικά έως ένα όριο 50% (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και το EXJADE θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς πριν την αγωγή, κάθε 2 εβδομάδες τον πρώτο μήνα και μετά κάθε μήνα (βλ. παράγραφο 4.4). *Τρόπος χορήγησης*: Από στόματος χρήση: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να συνθλίβονται και να χορηγηθούν διασπείροντας την πλήρη δόση πάνω σε μαλακή τροφή, π.χ. γιαούρτι ή σάλτσα μήλου (πολτοποιημένα μήλα). Η δόση θα πρέπει να καταναλώνεται αμέσως και πλήρως, και δεν πρέπει να φυλάσσεται για μελλοντική χρήση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα και μπορεί να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Συνδυασμός με άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου, καθώς δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια τέτοιων συνδυασμών (βλ. παράγραφο 4.5). Ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική λειτουργία: Το deferasirox έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα κρεατινίνης ορού εντός του ενδεικνυόμενου για την ηλικία φυσιολογικού εύρους. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, στο 36% περίπου των ασθενών σημειώθηκαν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά >33% σε ≥2 διαδοχικές περιπτώσεις που μερικές φορές ήταν υψηλότερες του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Αυτές οι αυξήσεις ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε περίπου δύο τρίτα των ασθενών, στους οποίους εμφανίσθηκε αύξηση της κρεατινίνης του ορού, επανήλθε η τιμή κάτω από το επίπεδο του 33% χωρίς ρύθμιση της δόσης. Στο υπόλοιπο ένα τρίτο των ασθενών η αύξηση της κρεατινίνης του ορού δεν ανταποκρίθηκε πάντα σε μείωση της δόσης ή σε διακοπή της δόσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μόνο μια σταθεροποίηση των τιμών της κρεατινίνης του ορού παρατηρήθηκε μετά τη μείωση της δόσης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τη χρήση του deferasirox μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας οδήγησε σε νεφρική ανεπάρκεια απαιτώντας προσωρινή ή μόνιμη αιμοδιύλιση. Οι αιτίες των αυξήσεων της κρεατινίνης ορού δεν έχουν διευκρινισθεί. Γι'αυτό το λόγο ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στον έλεγχο της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις deferasirox και/ή χαμηλά κλάσματα μεταγγίσεων (<7 ml/kg/μήνα συμπεπυκνωμένων ερυθροκυττάρων ή <2 μονάδων/μήνα για έναν ενήλικα). Ενώ σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρείται αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς μετά από κλιμάκωση της δοσολογίας των διασπειρόμενων δισκίων EXJADE σε δόσεις άνω των 30 mg/kg, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς με χορήγηση των επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων σε δόσεις ανώτερες των 21 mg/kg. Συνιστάται ο διπλός προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού πριν την έναρξη της θεραπείας. **Η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση κρεατινίνης** (εκτιμώμενη με τον τύπο Cockcroft-Gault ή MDRD σε ενήλικες και με τον τύπο Schwartz σε παιδιά) και/ή τα επίπεδα της κυστατίνης C στο πλάσμα **θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία κάθε εβδομάδα τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας με EXJADE (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη) και κατόπιν μηνιαίως**. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες νεφρικές νόσους και οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών. Συνίσταται προσοχή ώστε να διατηρείται ικανοποιητική ενυδάτωση σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια ή έμετο. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με deferasirox. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική σωληναριοπάθεια (σύνδρομο Fanconi) ή διάρροια, ή παθήσεις όπου η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστή επιπλοκή. Η οξεοβασική ισορροπία πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με την κλινική πρακτική σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η διακοπή της θεραπείας με EXJADE θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που αναπτύσσουν μεταβολική οξέωση.

Πίνακας 3: Προσαρμογή της δόσης και διακοπή της θεραπείας για νεφρική παρακολούθηση

	Κρεατινίνη ορού		Κάθαρση κρεατινίνης
Πριν την έναρξη της θεραπείας	Δις ημερησίως (2x)	και	Άπαξ (1x)
Αντενδείκνυται			**<60 ml/min**
Παρακολούθηση			
• Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη).	Εβδομαδιαία	και	Εβδομαδιαία
• Μετέπειτα	Μηνιαία	και	Μηνιαία
Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά10 mg/kg/ ημέρα (η μορφή των διασπειρόμενων δισκίων), *Αν οι ακόλουθες νεφρικές παράμετροι παρατηρηθούν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια*			
Ενήλικες ασθενείς	>33% πάνω από την μέση τιμή προ θεραπείας	και	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Παιδιατρικοί ασθενείς	> από την ορθή για την ηλικία τιμή ULN**	και/ή	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Μετά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία, εάν			
Ενήλικες και παιδιατρικοί	Παραμένει >33% πάνω από την μέση τιμή προ θεραπείας	και/ή	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)

* LLN: κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους
** ULN: ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά ανάλογα με τις εξατομικευμένες κλινικές συνθήκες. Μείωση της δόσης ή διακοπή μπορεί επίσης να εξετασθεί αν παρουσιαστούν ανωμαλίες στους δείκτες της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων και/ή όπως ενδείκνυται κλινικά:

- Πρωτεϊνουρία (ο έλεγχος πρέπει να γίνεται πριν από τη θεραπεία και μετέπειτα μηνιαία)
- Γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφορικών, μαγνησίου ή ουρικών στον ορό, φωσφατουρία, αμινόξυουρία (παρακολούθηση όπως απαιτείται)

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει κυρίως αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους με β-μεσογειακή αναιμία οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με EXJADE. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν νεφρολόγο και η θα πρέπει να εξετάζεται διενέργεια περεταίρω εξειδικευμένων εξετάσεων εάν παρά τη μείωση της δόσης και τη διακοπή παρουσιασθούν τα ακόλουθα:

- Η κρεατινίνη του ορού παραμένει σημαντικά αυξημένη και
- Επίμονη ανωμαλία σε έναν άλλο δείκτη νεφρικής λειτουργίας (π.χ. πρωτεϊνουρία, σύνδρομο Fanconi)

Ηπατική λειτουργία: Σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, σε ασθενείς που ελάμβαναν deferasirox. Οι περισσότερες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αφορούσαν σε ασθενείς με σημαντική νοσηρότητα συμπεριλαμβανομένης προϋπάρχουσας κίρρωσης ήπατος. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ρόλος του deferasirox ως επιβαρυντικός παράγοντας ή παράγοντας συνεισφοράς (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι τρανσαμινάσες ορού, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα και στη συνέχεια κάθε μήνα. Εάν υπάρχει μία επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες αιτίες, το EXJADE θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά τον προσδιορισμό της αιτίας των μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επιστροφή τους στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με προσοχή, σε χαμηλότερη δόση με σταδιακή αύξηση της δόσης. Το EXJADE δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 4: Συνιστώμενοι έλεγχοι για την παρακολούθηση της ασφάλειας

Εξέταση	Συχνότητα
Κρεατινίνη ορού	Εις διπλούν πριν από τη θεραπεία. Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη). Ακολούθως μηνιαία.
Κάθαρση κρεατινίνης και/ή κυστατίνη C πλάσματος	Πριν τη θεραπεία. Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη). Ακολούθως μηνιαία.

Πρωτεϊνουρία	Πριν τη θεραπεία. Ακολούθως μηνιαία
Άλλοι δείκτες λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων (όπως γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς, και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου στον ορό, ή ουρικό οξύ, φωσφατουρία, αμινοξυουρία)	Όπως απαιτείται.
Τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση	Πριν τη θεραπεία. Κάθε 2 εβδομάδες κατά το πρώτο μήνα θεραπείας. Ακολούθως μηνιαία.
Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος	Πριν τη θεραπεία. Ακολούθως ετησίως.
Σωματικό βάρος, ύψος και σεξουαλική ανάπτυξη	Πριν τη θεραπεία Ετησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (π.χ. υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουσες νόσοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, το όφελος του EXJADE μπορεί να είναι μικρό και πιθανόν υποδεέστερο των κινδύνων. Ως συνέπεια, η θεραπεία με EXJADE δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Χρειάζεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ιδιαίτερα, διάρροια). Δεδομένα από παιδιά με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία είναι πολύ περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1) Συνεπώς η θεραπεία με EXJADE θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να ανιχνεύονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να παρακολουθείται το φορτίο σιδήρου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, πριν τη θεραπεία με EXJADE σε παιδιά με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία που έχουν έντονη υπερφόρτωση σιδήρου ο ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι οι συνέπειες της μακρόχρόνιας έκθεσης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι επί του παρόντος γνωστές. Γαστρεντερικές διαταραχές: Εξέλκωση του ανώτερου γαστρεντερικού και αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς, περιλαμβανομένων παιδιών και εφήβων που ελάμβαναν deferasirox. Πολλαπλά έλκη παρατηρήθηκαν σε πολλούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Υπάρχουν αναφορές ελκών που παρουσίασαν επιπλοκές όπως διάτρηση του πεπτικού σωλήνα. Επίσης υπάρχουν αναφορές γαστρεντερικών αιμορραγιών με μοιραία έκβαση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που είχαν κακοήθεια ή/και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής εξέλκωσης και αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EXJADE και να αρχίζουν εγκαίρως επιπρόσθετη αξιολόγηση και θεραπεία αν υπάρχει ύποψία σοβαρής ανεπιθύμητης αντίδρασης από το γαστρεντερικό σύστημα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν EXJADE σε συνδυασμό με ουσίες οι οποίες έχουν γνωστό δυναμικό πρόκλησης εξελκώσεων, όπως ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή ή από του στόματος διφωσφονικά, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο των 50.000/mm³ (50 x 10^6/l) (βλ. παράγραφο 4.5). Δερματικές διαταραχές: Κατά τη θεραπεία με το EXJADE μπορεί να εμφανιστούν δερματικά εξανθήματα. Τα εξανθήματα υποχωρούν αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Όταν ενδέχεται να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας, επαναχορήγηση της θεραπείας μπορεί να γίνει μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, σε χαμηλότερη δόση ακολουθούμενη από σταδιακή αύξηση της δόσης. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η επαναχορήγηση θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε συνδυασμό με τη χορήγηση για μία σύντομη περίοδο, από του στόματος στεροειδών. Περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ο κίνδυνος σοβαρότερων δερματικών αντιδράσεων μεταξύ των οποίων η αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εάν υπάρχει υποψία για εμφάνιση συνδρόμου Stevens-Johnson ή άλλης σοβαρής δερματικής αντίδρασης, το EXJADE πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μην επαναχορηγείται. Αναφύλαξεις υπερευαισθησίας: Περιστατικά σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox, με την έναρξη των αντιδράσεων να εμφανίζεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιασθούν τέτοιες αντιδράσεις, το EXJADE θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Το deferasirox δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση υπεραισθησίας εξαιτίας του κινδύνου αναφυλακτικής καταπληξίας (βλ. παράγραφο 4.3). Όραση και ακοή: Έχουν αναφερθεί ακουστικές (μείωση της ικανότητας ακοής) και οφθαλμικές (θολερότητες του φακού) διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8). Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης και της βυθοσκόπησης) συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα σε τακτικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες). Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης. Αιματολογικές διαταραχές: Κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν υπάρξει αναφορές λευκοπενίας, θρομβοκυτοπενίας ή πανκυτταροπενίας (ή επιδείνωση αυτών των ειδών κυτοπενίας) και επιδεινωθείσας αναιμίας σε ασθενείς που έπαιρναν deferasirox. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν προϋπάρχουσες αιματολογικές διαταραχές οι οποίες συχνά συσχετίζονταν με ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο συνειφέρων ή επιβαρυντικός ρόλος του. Θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν αδικαιολόγητη κυτταροπενία. Χρόνιο έμφραγμα: Συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση της φερριτίνης ορού με σκοπό την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Αν η φερριτίνη ορού μειώνεται σταθερά κάτω από 500 μg/l (σε υπερφόρτωση με σίδηρο που οφείλεται σε μετάγγιση) ή κάτω από 300 μg/l (σε μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας), τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων της κρεατινίνης ορού, της φερριτίνης ορού και των τρανσαμινασών ορού πρέπει να καταγράφονται και να εξετάζονται τακτικά για τυχόν παρουσία τάσεων. Σε δυο κλινικές μελέτες, δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη, σεξουαλική και μη, των παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν deferasirox έως 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, ως ένα γενικό προληπτικό μέτρο στα πλαίσια της αντιμετώπισης των παιδιατρικών ασθενών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγων μεταγγίσεων, το σωματικό βάρος, το ύψος και η σεξουαλική ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία και σε τακτικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες). Η καρδιακή δυσλειτουργία αποτελεί γνωστή επιπλοκή της σοβαρής υπερφόρτωσης σιδήρου. Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με EXJADE.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια του deferasirox σε συνδυασμό με άλλους χηλικούς παράγοντες σιδήρου δεν έχει εδραιωθεί. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να συνδυάζεται με άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου (βλ. Παράγραφο 4.3). Αλληλεπίδραση με τροφή: Η C_{max} των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων deferasirox αυξήθηκε (κατά 29%), όταν ελήφθησαν μαζί με ένα γεύμα υψηλών λιπαρών. Για το λόγο αυτό τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EXJADE θα πρέπει να λαμβάνεται είτε με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Παράγοντες που μπορεί να μεταβάλουν τη συγκέντρωση του deferasirox στο πλάσμα: Ο μεταβολισμός του deferasirox εξαρτάται από τα ένζυμα UGT. Σε μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox (μια δόση των 30 mg/kg,σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και του ισχυρού επαγωγέα UGT, ριφαμπικίνη, (επαναλαμβανόμενη δόση των 600 mg/ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης της deferasirox μέχρι 44% (90% CI: 37% - 51%). Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του EXJADE με ισχυρούς επαγωγείς της UGT (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη, φαινοβαρβιτόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δραστικότητας του EXJADE. Η φερριτίνη ορού του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια και μετά το συνδυασμό και, αν είναι απαραίτητο, πρέπει να αναπροσαρμόζεται η δόση του EXJADE. Σε μια μηχανιστική μελέτη για τον καθορισμό του βαθμού εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας η χολεστυραμίνη μείωσε σημαντικά την έκθεση στο deferasirox (βλ. παράγραφο 5.2). Αλληλεπίδραση με μιδαζολάμη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP3A4: Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση διασπειρόμενων δισκίων deferasirox και μιδαζολάμης (ενός επισημασμένου υποστρώματος CYP3A4) είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης της μιδαζολάμης κατά 17% (90% CI: 8% - 26%). Σε κλινικό επίπεδο, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι πιο έντονο. Επομένως, λόγω μιας πιθανής μείωσης στην αποτελεσματικότητα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το deferasirox συνδυάζεται με ουσίες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιμβαστατίνη, ορμονικούς αντισυλληπτικούς παράγοντες, μπεπριδίλη, εργοταμίνη). Αλληλεπίδραση με ρεπαγλίδινη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP2C8: Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση deferasirox ως μέτριου αναστολέα του CYP2C8 (30 mg/kg ημερησίως σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων), με ρεπαγλιδίνη, ένα υπόστρωμα του CYP2C8, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση των 0,5 mg αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ρεπαγλιδίνης περίπου κατά 2,3 φορές (90% CI [2,03-2,63])και 1,6 φορές (90% CI [1,42-1,84]) αντίστοιχα. Εφόσον η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί με δόσεις υψηλότερες από 0,5 mg για τη ρεπαγλιδίνη, η ταυτόχρονη χρήση του deferasirox με ρεπαγλιδίνη θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, η κλινική εικόνα και η γλυκόζη του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Αλληλεπίδραση του deferasirox και άλλων υποστρωμάτων CYP2C8 όπως η πακλιταξέλη και δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αλληλεπίδραση με θεοφυλλίνη και και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση deferasirox ως αναστολέα του CYP1A2 (επαναλαμβανόμενη δόση των 30 mg/kg/ημέρα, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και του υποστρώματος του CYP1A2 θεοφυλλίνη (εφ'άπαξ δόση 120 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της θεοφυλλίνης κατά 84%. (90% CI: 73% - 95%). Η C_{max} της εφ' άπαξ δόσης δεν επηρεάστηκε, αλλά αναμένεται να υπάρξει μια αύξηση στη C_{max} της θεοφυλλίνης με χρόνια χορήγηση. Για το λόγο αυτό η ταυτόχρονη χρήση του deferasirox με θεοφυλλίνη δεν συνιστάται. Αν το deferasirox και η θεοφυλλίνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της θεοφυλλίνης και η μείωση της δόσης της θεοφυλλίνης πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη. Μια αλληλεπίδραση μεταξύ deferasiroxE και άλλων υποστρωμάτων του CYP1A2 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Για ουσίες που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κλοζαπίνη, τιζανιδίνη) ισχύουν οι ίδιες συστάσεις όπως για τη θεοφυλλίνη. Άλλες αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Αν και το deferasirox έχει χαμηλότερη συγγένεια για το αργίλιο από ότι για το σίδηρο, συνιστάται να μην λαμβάνεται το deferasirox μαζί με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο. Η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox με ουσίες που έχουν γνωστό δυναμικό πρόκλησης εξελκώσεων, όπως τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε υψηλή δοσολογία), τα κορτικοστεροειδή ή τα από του στόματος διφωσφονικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση του deferasirox με αντιπηκτικά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση όταν το deferasirox συνδυάζεται με αυτές τις ουσίες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα: Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο deferasirox. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε μητρικές τοξικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως προληπτικό μέσο συνιστάται το EXJADE να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Το EXJADE μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται η χρήση επιπρόσθετων ή εναλλακτικών μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης όσο χρησιμοποιούν EXJADE. Θηλασμός: Σε μελέτες σε ζώα, το deferasirox βρέθηκε να απεκκρίνεται γρήγορα και εκτεταμένα στο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν το deferasirox εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη λήψη του EXJADE. Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα γονιμότητας για τους ανθρώπους. Σε ζώα, δεν βρέθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το EXJADE έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν την όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ζάλης θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πιο συχνές αντιδράσεις που αναφέρονται κατά τη χρόνια θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως ναυτία, έμετος, διάρροια ή κοιλιακό άλγος) και δερματικό εξάνθημα. Η διάρροια αναφέρεται συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και στους ηλικιωμένους. Αυτές οι αντιδράσεις είναι δοσοεξαρτώμενες, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, γενικά παροδικές και οι περισσότερες υποχωρούν ακόμα και με τη συνέχιση της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, σημειώθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της κρεατινίνης ορού στο 36% περίπου των ασθενών, παρόλο που οι περισσότερες παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους. Μειώσεις στη μέση κάθαρση της κρεατινίνης έχουν παρατηρηθεί τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικες ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και υπερφόρτωση σιδήρου κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, αλλά υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι δεν μειώνεται περαιτέρω τα επόμενα χρόνια θεραπείας. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν αναφερθεί. Συνιστώνται προγράμματα παρακολούθησης ασφάλειας για τις νεφρικές και ηπατικές παραμέτρους Ακουστικές (μείωση της ακοής) και οφθαλμικές (θολερότητες του φακού) διαταραχές είναι όχι συχνές και ετήσιες εξετάσεις συνιστώνται επίσης (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Πανκυτταροπενία[1], θρομβοκυτοπενία[1], επιδεινωθείσα αναιμία[1], ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος)[1]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές:	Μεταβολική οξέωση[1]

Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαγία
Όχι συχνές:	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Καταρράκτης, ωχροπάθεια
Σπάνιες:	Οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Κώφωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	Λαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία
Όχι συχνές:	Γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρικό έλκος (περιλαμβανομένων πολλαπλών ελκών), δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα
Σπάνιες:	Οισοφαγίτιδα
Μη γνωστές:	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα[1], οξεία παγκρεατίτιδα[1]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα, χολολιθίαση
Μη γνωστές:	Ηπατική ανεπάρκεια[1]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Stevens-Johnson[1], αγγειίτιδα υπερευαισθησίας[1], κνίδωση[1], πολύμορφο ερύθημα[1], αλωπεκία[1], τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)[1]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ συχνές:	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Συχνές:	Πρωτεϊνουρία
Όχι συχνές:	Διαταραχή νεφρικών σωληναρίων (επίκτητο σύνδρομο Fanconi), γλυκοζουρία
Μη γνωστές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια[1], διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων[1], νεφρολιθίαση[1],νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων[1]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Πυρεξία, οίδημα, κόπωση

[1] Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Αυτές εξήχθησαν από αυθόρμητες αναφορές για τις οποίες δεν είναι πάντα δυνατόν να εδραιωθεί αξιόπιστη συχνότητα ή αιτιατή συσχέτιση έναντι της έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Χολολίθοι και σχετικές διαταραχές των χοληφόρων αναφέρθηκαν στο 2% περίπου των ασθενών. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 2% των ασθενών. Αυξήσεις των τρανσαμινασών μεγαλύτερες από 10 φορές του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους, ενδεικτικές ηπατίτιδας, ήταν όχι συχνές (0,3%). Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας, αναφέρθηκαν με τη μορφή διασπειρόμενων δισκίων deferasirox, ηπατική ανεπάρκεια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική σωληναριοπάθεια (σύνδρομο Fanconi) ή διάρροια, ή παθήσεις όπου η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστή επιπλοκή (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν χωρίς καταγεγραμμένη υποβόσκουσα διαταραχή των χοληφόρων. Όπως και με τις άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου, απώλεια ακοής στις υψηλές συχνότητες και θολερότητες του φακού (πρώιμος καταρράκτης) έχουν παρατηρηθεί όχι συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox (βλ. παράγραφο 4.4). Κάθαρση κρεατινίνης σε υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις: Σε μία αναδρομική μετα-ανάλυση 2.102 ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με deferasirox διασπειρόμενα δισκία σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και τέσσερεις μελέτες ανοικτής επισήμανσης έως πέντε ετών, παρατηρήθηκε μια μέση μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 13,2% σε ενήλικες ασθενείς (95% CI: -14,4% έως -12,1%. n=935) και 9,9% (95% CI: -11,1% έως -8,6%. n=1,142) σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας. Σε 250 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν έως πέντε χρόνια, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση στα μέσα επίπεδα της κάθαρσης της κρεατινίνης. Κλινική μελέτη σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας: Σε μία μελέτη του διάρκειας 1 έτους σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας και υπερφόρτωση σιδήρου Διασπειρόμενα δισκία σε δόση 10 mg/kg/ημέρα, η διάρροια (9,1%), το εξάνθημα (9,1%) και η ναυτία (7,3%) ήταν οι συχνότερες σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες. Μη φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης του ορού και κάθαρσης κρεατινίνης αναφέρθηκαν στο 5,5% και το 1,8% των ασθενών. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από 2 φορές τα αρχικά επίπεδα και 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο αναφέρθηκαν στο 1,8% των ασθενών. Παιδιατρικοί ασθενείς: Σε δύο κλινικές μελέτες, δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη, σεξουαλική και μη, των παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν deferasirox έως 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.4). Η διάρροια αναφέρεται συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών απ' ότι σε μεγαλύτερους ασθενείς. Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά και εφήβους με βήτα-θαλασσαιμία σε θεραπεία με deferasirox. Σε μετεγκριτικές αναφορές, εμφανίστηκε υψηλό ποσοστό περιστατικών μεταβολικής οξέωσης στα πλαίσια του συνδρόμου Fanconi. Αναφέρθηκε οξεία παγκρεατίτιδα, ειδικά σε παιδιά και εφήβους. Αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων**: Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας (2-3 φορές τη συνταγογραφούμενη δόση για αρκετές εβδομάδες). Σε μια περίπτωση το γεγονός αυτό οδήγησε σε υποκλινική ηπατίτιδα που υποχώρησε μετά από διακοπή της δόσης. Εφάπαξ δόσεις των 80 mg/kg deferasirox στη μορφή διασπειρόμενων δισκίων (τα οποία αντιστοιχούν σε δόση 56 mg/kg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) σε πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου, προκάλεσαν ήπια ναυτία και διάρροια. Οξέα σημεία υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία και διάρροια. Η υπερδοσολογία μπορεί να αντιμετωπιστεί με πρόκληση εμέτου ή με πλύση στομάχου και με συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: χηλικοί παράγοντες, κωδικός ATC: V03AC03. Μηχανισμός δράσης: Το Deferasirox είναι ένας από του στόματος ενεργός χηλικός παράγοντας που είναι ισχυρά εκλεκτικός για το σίδηρο (III). Πρόκειται για ένα τριοχιδές προσδενόμενο μόριο που δεσμεύει το σίδηρο με υψηλή συγγένεια σε μία αναλογία 2:1. Το deferasirox προωθεί την απέκκριση σιδήρου, κυρίως μέσω των κοπράνων. Το deferasirox έχει χαμηλή συγγένεια για τον ψευδάργυρο και το χαλκό και δεν προκαλεί σταθερά χαμηλά επίπεδα ορού αυτών των μετάλλων. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: Σε μία μεταβολική μελέτη ισοζυγίου του σιδήρου σε ενήλικες πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου, το deferasirox, σε ημερήσιες δόσεις των 10, 20 και 40 mg/kg (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) προκάλεσε μέση καθαρή απέκκριση της τάξης των 0,119, 0,329 και 0,445 mg Fe/kg σωματικού βάρους/ημερησίως, αντίστοιχα. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Οι μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν με διασπειρόμενα δισκία deferasirox. Το deferasirox έχει ερευνηθεί σε 411 ενήλικες (ηλικίας <16 ετών) και σε 292 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως <16 ετών) με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων αίματος. Από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι 52 ήταν ηλικίας 2 έως 5 ετών. Οι υποκείμενες καταστάσεις που απαιτούν μετάγγιση περιλαμβάνουν τη βήτα μεσογειακή αναιμία, τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες συγγενείς και επίκτητες αναιμίες (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σύνδρομο Diamond-Blackfan, απλαστική αναιμία και άλλες πολύ σπάνιες αναιμίες). Η ημερήσια θεραπεία με deferasirox σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων σε δόσεις των 20 και 30 mg/kg για ένα έτος σε συχνά μεταγγιζόμενους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με βήτα μεσογειακή αναιμία, οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών του ολικού σιδήρου σώματος. Η συγκέντρωση του ηπατικού σιδήρου μειώθηκε περίπου κατά -0,4 και -8,9 mg Fe/g ήματος (βιοψία ξηρού βάρους (d/w)) κατά μέσο όρο, αντίστοιχα και η φερριτίνη ορού μειώθηκέ περίπου κατά -36 και -926 μg/l κατά μέσο όρο, αντίστοιχα. Στις ίδιες αυτές δόσεις, οι αναλογίες της απέκκρισης σιδήρου: πρόσληψης σιδήρου ήταν 1,02 (που υποδεικνύει το καθαρό ισοζύγιο σιδήρου) και 1,67 (που υποδεικνύει την καθαρή απομάκρυνση σιδήρου), αντίστοιχα. Το deferasirox προκάλεσε παρόμοιες απαντήσεις σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου με άλλες αναιμίες. Ημερήσιες δόσεις της τάξης των 10 mg/kg (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για ένα χρόνο, θα μπορούσαν να διατηρήσουν τον ηπατικό σίδηρο και τα επίπεδα φερριτίνης ορού και να επάγουν το καθαρό ισοζύγιο σιδήρου σε ασθενείς που δεν μεταγγίζονται τακτικά ή υφίστανται αφαιμαξομεταγγίσεις. Η φερριτίνη ορού που προσδιορίστηκε με μηνιαία παρακολούθηση, αντιπροσώπευε τις μεταβολές της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ, υποδεικνύοντας ότι οι τάσεις της φερριτίνης ορού μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (29 ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία στην τιμή αναφοράς) με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) υποδεικνύουν ότι θεραπεία με deferasirox 10-30 mg/kg/ημερησίως (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για ένα χρόνο, μπορεί επίσης να μειώσει τα επίπεδα σιδήρου στην καρδιά (κατά μέσο όρο, η MRI T2* αυξήθηκε από 18,3 στα 23,0 χιλιοστά του δευτερολέπτου). Η βασική ανάλυση της κύριας συγκριτικής μελέτης που περιλάμβανε 586 ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία και υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις δεν έδειξε μη κατωτερότητα των διασπειρόμενων δισκίων deferasirox έναντι της δεφεροξαμίνης στην ανάλυση του συνολικού πληθυσμού των ασθενών. Από μία post-hoc ανάλυση της συγκεκριμένης μελέτης φάνηκε ότι, σε μια υπομάδα ασθενών με συγκέντρωση σιδήρου ήματος ≥7 mg Fe/g dw που λάμβαναν διασπειρόμενα δισκία deferasirox (20 και 30 mg/kg) ή δεφεροξαμίνη (35 έως ≥50 mg/kg), ικανοποιήθηκαν τα κριτήρια μη κατωτερότητας. Ωστόσο, σε ασθενείς με συγκέντρωση σιδήρου ήματος <7 mg Fe/g dw που λάμβαναν διασπειρόμενα δισκία deferasirox (5 και 10 mg/kg) ή δεφεροξαμίνη (20 έως 35 mg/kg), η μη κατωτερότητα δεν αποδείχτηκε εξαιτίας της μη ισόσπασης δόσης των δύο χηλικών παραγόντων. Αυτό συνέβη γιατί επετράπη στους ασθενείς που έλαβαν δεφεροξαμίνη να παραμείνουν στη δόση προ της έναρξης της μελέτης ακόμα και αν ήταν υψηλότερη από την οριζόμενη στο πρωτόκολλο δόση. Σε αυτή την κύρια μελέτη συμμετείχαν 56 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών, εκ των οποίων οι 28 έλαβαν διασπειρόμενα δισκία deferasirox. Από προκλινικές και κλινικές μελέτες φάνηκε ότι το deferasirox διασπειρόμενα δισκία θα μπορούσε να είναι το ίδιο δραστικό με τη δεφεροξαμίνη χρησιμοποιούμενο σε αναλογία δόσης 2:1 (δηλαδή, μια δόση του deferasirox διασπειρόμενα δισκία που αντιστοιχεί αριθμητικά στη μισή δόση δεφεροξαμίνης). Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία deferasirox, μία αναλογία δόσης 3:1 μπορει να λαμβάνεται υπόψη (δηλ. μία δόση deferasirox επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η οποία αριθμητικά είναι το ένα τρίτο της δόσης της deferioxamine). Ωστόσο, αυτή η δοσολογική σύσταση δεν αξιολογήθηκε προοπτικά στις κλινικές μελέτες. Επιπλέον, σε ασθενείς με συγκέντρωση σιδήρου ήματος ≥7 mg Fe/g dw και διάφορες σπάνιες αναιμίες ή δρεπανοκυτταρική νόσο, το deferasirox διασπειρόμενα δισκία σε δόσεις έως 20 και 30 mg/kg οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ και της φερριτίνης ορού, που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που πέτυχαν οι ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία. Σε μία μελέτη παρατήρησης διάρκειας 5 ετών στην οποία 267 παιδιά ηλικίας 2 έως <6 ετών (κατά την ένταξη) με αιμοσιδήρωση οφειλόμενη σε μεταγγίσεις έλαβαν deferasirox, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του Exjade σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών σε σχέση με το σύνολο των ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, συμπεριλαμβανομένης αύξησης της κρεατινίνης ορού >33% και άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου σε ≥2 διαδοχικές περιπτώσεις (3,1%) και αύξηση της alanine aminotransferase (ALT) μεγαλύτερη από 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (4,3%). Μεμονωμένα περιστατικά αύξησης ALT και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης αναφέρθηκαν στο 20,0% και 8,3%, αντίστοιχα, στους 145 ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο και διασπειρόμενων δισκίων deferasirox, 173 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση θαλασσαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και διασπειρόμενα δισκία. Σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας και υπερφόρτωση με σίδηρο η θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 1-έτους. Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων διασπειρόμενων δισκίων deferasirox (δόση έναρξης 5 και 10 mg/kg/ημέρα, 55 ασθενείς σε κάθε κλάδο) και πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο (56 ασθενείς). Στη μελέτη στρατολογήθηκαν 145 ενήλικες και 21 παιδιατρικοί ασθενείς. Η κύρια παράμετρος για την αποτελεσματικότητα ήταν η αλλαγή στη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) από τα αρχικά επίπεδα μετά από θεραπεία 12 μηνών. Μια από τις δευτερεύουσες παραμέτρους για την αποτελεσματικότητα, ήταν η μεταβολή στη φερριτίνη ορού μεταξύ των αρχικών επιπέδων και του τέταρτου τριμήνου. Με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα, το διασπειρόμενα δισκία deferasirox οδήγησε σε μειώσεις σε δείκτες του συνολικού σιδήρου του σώματος. Κατά μέσο όρο ο σίδηρος του ήματος μειώθηκε κατά 3,80 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 0,38 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (p<0,001). Κατά μέσο όρο η φερριτίνη του ορού

μειώθηκε κατά 222,0 μg/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 115 μg/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (p<0,001). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το EXJADE σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο η οποια απαιτεί θεραπεία με χηλικό παράγοντα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EXJADE επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου του EXJADE. Μετά την προσαρμογή της περιεκτικότητας η μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (περιεκτικότητα 360 mg) ήταν ισοδύναμη με τα διασπειρόμενα δισκία EXJADE (περιεκτικότητα 500 mg) ως προς την μέση περιοχή κάτω από τη χρονική καμπύλη των συγκεντρόσεων στο πλάσμα (AUC) σε συνθήκες νηστείας. Η C_{max} αυξήθηκε κατά 30% (90% CI:20,3%-40,0%). Ωστόσο, η ανάλυση της κλινικής έκθεσης/απόκρισης δεν αποκάλυψε ενδείξεις κλινικά σημαντικών επιδράσεων από την αύξηση αυτή. *Απορρόφηση*: Το deferasirox (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) μετά την από του στόματος χορήγηση απορροφάται και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (t_{max}) είναι περίπου 1,5 έως 4 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) του deferasirox (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) είναι περίπου 70% σε σχέση με την ενδοφλέβια δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μορφής των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, δεν έχει καθοριστεί. Η βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων deferasirox ήταν 36% μεγαλύτερη από ότι των διασπειρόμενων δισκίων. Μια μελέτη επίδρασης τροφής σχετικά με τη χορήγηση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας και με γεύμα χαμηλών λιπαρών (περιεχόμενο λίπος <10% των θερμίδων) ή με γεύμα υψηλών λιπαρών (περιεχόμενο λίπος >50% των θερμίδων) έδειξε ότι η AUC και η C_{max} μειώθηκαν ελαφρά μετά από γεύμα χαμηλών λιπαρών (κατά 11% και 16%, αντίστοιχα) Μετά από ένα γεύμα υψηλών λιπαρών, η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 18% και 29% αντίστοιχα). Η αύξηση της C_{max} που οφείλεται στην αλλαγή της μορφής και αυτή που οφείλεται σε γεύμα υψηλών λιπαρών μπορεί να είναι προστιθέμενη και γι αυτό το λόγο συνιστάται η λήψη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είτε με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα. *Κατανομή*: Το deferasirox παρουσιάζει υψηλή πρόσδεση (99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, σχεδόν αποκλειστικά με την λευκωματίνη ορού και στους ενήλικες έχει μικρό όγκο κατανομής της τάξης περίπου των 14 λίτρων. *Βιομετασχηματισμός*: Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός για το deferasirox με επακόλουθη χολική απέκκριση. Είναι πιθανό να συμβεί από-σύζευξη των γλυκουρονιδίων στο έντερο και επακόλουθη επαναπορρόφηση (εντεροηπατικός κύκλος): σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, η χορήγηση χολεστυραμίνης μετά από μια εφ' άπαξ δόση deferasirox είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 45% στην έκθεση του deferasirox (AUC). Το deferasirox υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A1 και σε μικρότερη έκταση από το UGT1A3. Ο μεταβολισμός (οξειδωτικός) του deferasirox που καταλύεται μέσω του CYP450 φαίνεται ότι είναι ελάσσονος σημασίας (περίπου 8%) στους ανθρώπους. Δεν έχει παρατηρηθεί αναστολή του μεταβολισμού του deferasirox από την υδροξουρία *in vitro*. *Αποβολή*: Το deferasirox και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως στα κόπρανα (84% της δόσης). Η νεφρική απέκκριση του deferasirox και των μεταβολιτών του είναι ελάχιστη (8% της δόσης). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης ($t_{1/2}$) κυμάνθηκε από 8 έως 16 ώρες. Οι μεταφορείς MRP2 και MXR (BCRP) συμμετέχουν στη χολική απέκκριση του deferasirox. *Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα*: Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, η C_{max} και η AUC_{0-24h} του deferasirox, αυξάνονται περίπου γραμμικά με τη δόση. Μετά από πολλαπλή δοσολογία η έκθεση αυξήθηκε κατά έναν παράγοντα συσσώρευσης της τάξης του 1,3 έως 2,3. *Χαρακτηριστικά σε ασθενείς*: *Παιδιατρικοί ασθενείς*: Η συνολική έκθεση των εφήβων (12 έως ≤17 ετών) και των παιδιών (2 έως <12 ετών) στο deferasirox μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, ήταν χαμηλότερη από αυτή στους ενήλικες ασθενείς. Σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών η έκθεση ήταν περίπου 50% χαμηλότερη από ότι στους ενήλικες. Εφόσον η δοσολογία εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση, δεν αναμένεται να υπάρξουν κλινικές επιπτώσεις. *Φύλο*: Οι γυναίκες εμφανίζουν μία ελαφρά χαμηλότερη εμφανή κάθαρση (κατά 17,5%) για το deferasirox σε σχέση με τους άνδρες. Εφόσον η δοσολογία εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση, δεν αναμένεται να υπάρξουν κλινικές επιπτώσεις. *Ηλικιωμένοι ασθενείς*: Η φαρμακοκινητική του deferasirox δεν έχει μελετηθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω). *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*: Η φαρμακοκινητική του deferasirox δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του deferasirox δεν επηρεάστηκε από επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών έως και 5 φορές υψηλότερα του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Σε μια κλινική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ δόσεις διασπειρόμενων δισκίων deferasirox 20 mg/kg, η μέση έκθεση ήταν αυξημένη κατά 16% σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh A) και κατά 76% σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh B) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση C_{max} του deferasirox σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκε κατά 22%. Η έκθεση αυξήθηκε κατά 2,8 φορές σε ένα άτομο με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Τα κύρια ευρήματα ήταν νεφρική τοξικότητα και θολερότητα των φακών (καταρράκτης). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε νεογέννητα και νεαρά ζώα. Η νεφρική τοξικότητα αποδίδεται κυρίως στην στέρηση σιδήρου σε ζώα τα οποία δεν είχαν προηγουμένως υπερφορτωθεί με σίδηρο. Οι έλεγχοι γονοτοξικότητας *in vitro* ήταν αρνητικοί (εξέταση Ames, εξέταση χρωμοσωμικής παρέκκλισης) ενώ το deferasirox σε μη υπερφορτωμένους με σίδηρο επίμυες σε θανατηφόρες δόσεις, προκάλεσε το σχηματισμό μικροπυρήνων *in vivo* στον μυελό των οστών, αλλά όχι στο ήπαρ. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες επιδράσεις σε προηγούμενα υπερφορτωμένους με σίδηρο επίμυες. Το deferasirox δεν ήταν καρκινογόνο όταν χορηγήθηκε σε μία διετή μελέτη σε επίμυες, και σε διαγονιδιακά p53+/- ετεροζυγωτικά ποντίκια σε μία μελέτη 6 μηνών. Η πιθανότητα τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας εκτιμήθηκε σε επίμυες και κονίκλους. Το deferasirox δεν ήταν τερατογόνο, αλλά σε υψηλές δόσεις που ήταν σε μεγάλο βαθμό τοξικές για την μη-υπερφορτωμένη με σίδηρο μητέρα, αύξησε την συχνότητα σκελετικών μεταβολών και γένεσης νεκρών νεογέννητων επίμυων. Το deferasirox δεν προκάλεσε την εμφάνιση άλλων επιδράσεων στην γονιμότητα ή την αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου: Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, Κροσποβιδόνη, Ποβιδίνη (K30), Στεατικό μαγνήσιο, Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο, Πολοξαμερές 188.

Υλικό επικάλυψης: Υπρομελλόζη, Διοξείδιο τιτανίου (E171), Macrogol (4000), Τάλκης, Λάκα αργιλίου του ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) PVC/PVDC/Αλουμινίου. Μονές συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 300 (10 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited: Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EXJADE 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/06/356/011 - EU/1/06/356/012 - EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/06/356/014 - EU/1/06/356/015 - EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/06/356/017 - EU/1/06/356/018 - EU/1/06/356/019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 Ιανουαρίου 2017

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

Ενδεικτική Λ.Τ. (σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή), συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει

EXJADE F.C.TAB 90MG/TAB BT x 30 δισκία σε BLISTERS (PVC/PVDC/ALU): 224,61 €

EXJADE F.C.TAB 180MG/TAB BT x 30 δισκία σε BLISTERS (PVC/PVDC/ALU): 426,48 €

EXJADE F.C.TAB 360MG/TAB BT x 30 δισκία σε BLISTERS (PVC/PVDC/ALU): 809,73 €

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

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

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Zerbaxa 1 g / 0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει θειική κεφτολοζάνη ισοδύναμη με 1 g κεφτολοζάνης και νατριούχο ταζομπακτάμη ισοδύναμη με 0,5 g ταζομπακτάμης. Μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη, ο συνολικός όγκος του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο είναι 11,4 ml, το οποίο περιέχει 88 mg/ml κεφτολοζάνης και 44 mg/ml ταζομπακτάμης. Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mmol (230 mg) νατρίου. Όταν γίνει ανασύσταση της κόνεως με 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ένεση, το φιαλίδιο περιέχει 11,5 mmol (265 mg) νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Λευκή έως υποκίτρινη κόνις. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.3 Αντενδείξεις**: - Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, - Υπερευαισθησία σε κάποιο αντιβακτηριακό παράγοντα κεφαλοσπορινών, - Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε κάποιο άλλο τύπο β- λακταμικού αντιβακτηριακού παραγόντα (πχ. πενικιλλίνες ή καρβαπενέμες). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Είναι πιθανές σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες (αναφυλακτικές) αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Εάν παρουσιαστεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλλίνες ή άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες β-λακτάμης, μπορεί επίσης να είναι υπερευαίσθητοι στην κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην κεφτολοζάνη, την ταζομπακτάμη, ή σε κεφαλοσπορίνες (βλ. παράγραφο 4.3). Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο τύπο β-λακταμικό αντιβακτηριακό παράγοντα (π.χ πενικιλλίνες ή καρβαπενέμες) (βλ. παράγραφο 4.3). Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό οποιουδήποτε άλλου τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας στις πενικιλλίνες ή σε άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες β-λακτάμης. Επίδραση στη νεφρική λειτουργία: Μείωση στη νεφρική λειτουργία έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λάμβαναν κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία: Η δόση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τη νεφρική λειτουργία (δες παράγραφο 4.2, Πίνακας 2). Σε κλινικές δοκιμές η αποτελεσματικότητα της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ήταν μικρότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογική ή ελαφρώς διαταραγμένη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για όποιες αλλαγές στη νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η δόση κεφτολοζάνης / ταζομπακτάμης να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων: Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς και ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία είχαν αποκλεισθεί από τις κλινικές δοκιμές. Σε μία δοκιμή με ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές μολύνσεις, η πιο συνήθης διάγνωση ήταν διάτρηση της σκωληκοειδούς απόφυσης ή περισκωληκοειδικό απόστημα (420/970 [43,3 %] των ασθενών), εκ των οποίων οι 137/420 (32,6%) αυτών των ασθενών είχαν διάχυτη περιτονίτιδα κατά την έναρξη. Περίπου το 82% από το σύνολο των ασθενών είχαν APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) βαθμολογίες < 10 και το 2,3% των ασθενών είχαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη. Στους κλινικά αξιολογήσιμους (ΚΑ) ασθενείς, τα κλινικά ποσοστά θεραπείας για την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ήταν 95,9 % σε 293 ασθενείς ηλικίας μικρότερης από 65 έτη και 87,8 % σε 82 ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Κλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος είναι περιορισμένα. Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχομένη με δραστικό φάρμακο δοκιμή το 18,2 % (126/693) των μικροβιολογικά αξιολογήσιμων (ΜΑ) ασθενών είχαν επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (cLUTI), συμπεριλαμβανομένων και 60/126 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Ένας από αυτός τους 60 ασθενείς είχε βακτηριαιμία κατά την έναρξη. Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile*: Έχουν αναφερθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβακτηριακά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι τύποι λοίμωξης μπορεί να κυμαίνονται σε σοβαρότητα από ήπιοι έως απειλητικοί για τη ζωή. Συνεπώς, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς με διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη και χρήσης υποστηρικτικών μέτρων μαζί με τη χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile.* Μη-ευαίσθητοι μικροοργανισμοί: Η χρήση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης μπορεί να ενισχύσει την υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Εάν παρουσιαστούν επιλοιμώξεις κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα. Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη δεν είναι δραστική ενάντια σε βακτήρια που παράγουν ένζυμα β- λακταμάσης τα οποία δεν καταστέλλονται από την ταζομπακτάμη. Βλ. παράγραφο 5.1. Ορομετατροπή άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (Coombs test) και πιθανός κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας: Η ανάπτυξη μιας θετικής άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (DAGT) μπορεί να προκύψει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Η εμφάνιση DAGT ορομετατροπής σε ασθενείς που έπαιρναν κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ήταν 0,2% στις κλινικές δοκιμές. Σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία ένδειξη αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική (DAGT) κατά τη θεραπεία. Περιεκτικότητα σε νάτριο: Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη περιέχει 10,0 mmol (230 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο. Το ανασυσταθέν φιαλίδιο με 10ml 0,9% χλωριούχου νατρίου (φυσιολογικού ορού) για ένεση περιέχει 11,5 mmol (265 mg) νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών σε ελεγχόμενη δίαιτα νατρίου. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**: Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Το Zerbaxa αξιολογήθηκε σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με φάρμακα σύγκρισης, επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας), οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 1.015 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με Zerbaxa (1 g / 0,5 g ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες, προσαρμοσμένη σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία, όπου κρίθηκε κατάλληλο) για έως και 14 ημέρες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 3% συγκεντρωτικά στις δοκιμές Φάσης 3) που προέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διάρροια και πυρεξία και ήταν γενικά ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Zerbaxa. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη MedDRA Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες των συχνοτήτων προκύπτουν σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100 (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (N = 1.015)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)**	**Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση συμπεριλαμβανόμενης αυτής του στοματοφάρυγγα και αιδοιοκολπικής καντιντίασης, κολίτιδα από *Clostridium difficile,* ουρολοίμωξη μυκητιασική
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκύτωση	Αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποφωσφοραιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αυπνία, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Καρδιακές διαταραχές		Κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, στηθάγχη
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Φλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ειλεός παραλυτικός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Κνίδωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, αντιδράσεις στη θέση έγχυσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Θετική δοκιμασία Coombs, γ-γλουταμυλπεπτιδάση ορού αυξημένη (GTT), αλκαλική φωσφατάση ορού αυξημένη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr, για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/15/1032/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14 Απριλίου 2016. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού. Αιτιολογημένη συνταγή φυλασσόμενη επί διετία. Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε: • Ελλάδα: Τοπικός Αντιπρόσωπος MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Ελλάδα, Τηλ.: +30 210 9897 300, dpoc_greece@merck.com. • Κύπρος: Τοπικός Αντιπρόσωπος Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700),cyprus_info@merck.com.

ZERBAXA™
ceftolozane and tazobactam
for injection (1.5 g)

Σε ασθενείς με **επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος** (cUTIs) , **οξεία πυελονεφρίτιδα & επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις** (cIAIs, σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη) που οφείλονται σε **ενδεικνυόμενα παθογόνα**[1]

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

AINF-1191381-0037 53/17-ZER-02/17

1. SPC Zerbaxa®, Απρίλιος 2016.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία

MSD Αθήνα: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 9897300, www.msd.gr

DARZALEX®

janssen Oncology

ΝΕΑ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Με >60% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου για τους ασθενείς με υποτροπιάζον ΠΜ[1,2]

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ

Μελέτη POLLUX φάση III

DARZALEX®+λεναλιδομίδη+δεξαμεθαζόνη, (DRd)[1]

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ

Μελέτη CASTOR φάση III

DARZALEX® + VELCADE® + δεξαμεθαζόνη, (DVd)[2]

Η Ανοσοθεραπεία που φαίνεται να αλλάζει τη φυσική πορεία του Πολλαπλούν Μυελώματος[1,2]

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

Βιβλιογραφία

1. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331.
2. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib and dexametha sone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754-766

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

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

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000, www.janssen.com.gr

DARZALEX®▼
daratumumab
concentrate for solution for infusion

PHGR/DAT/0617/0002