Organized by the Hellenic Society of Immunooncology

7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

December 2-4 2021
TITANIA HOTEL ATHENS
HYBRID EVENT

SCIENTIFIC PROGRAM

SCEP
Scientific | Cultural Events & Publications
www.scep.gr

Welcome Letter

Dear Sirs,

We are delighted to welcome you to the "7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy" which this year will take place as a hybrid event.

Our main objectives are to gather, share and exchange experiences and ideas, translate and extend this knowledge to the clinic, promote interactions between speakers and participants and encourage stimulating discussions, provide network opportunities and stimulate new collaborations.

On behalf of the Organizing Committee, we are honored to have you amongst us..

Best Regards,

The Organizing Committee Chairs,

Athanasios Kotsakis
MD, PhD, Associate Professor
of Medical Oncology, School of Medicine,
University of Thessaly,
General University Hospital of Larissa

Ourania Tsitsilonis
Professor in Immunology,
Dept. of Animal and Human Physiology,
Faculty of Biology, University of Athens,
Greece

Constantinos N. Baxevanis
Scientific Director,
Cancer Immunology and
Immunotherapy Center
"Agios Savvas" Hospital, Athens, Greece

7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

Organizing - Scientific Committee

C. N. Baxevanis (GR)

V. Georgoulias (GR)

A. Kotsakis (GR)

R. Tsitsilonis (GR)

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

Bristol Myers Squibb™

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»

0-ONCO 7356-GR-2100019

Thursday December 2nd, 2021

12.20-12.30 Welcome address — **R. Tsitsilonis (GR)**

12:30-14:50 **Session: Innate and Adaptive immunity for cancer immunotherapy**
Chair: **E. Stratikos (GR)**

12.30-13.00	Exploiting the role of NK cells in cancer immunotherapy	**R. Solana (ES)**
13.00-13.30	MDSC and immune evasion	**G. Pawelec (DE)**
13.30-14.00	The role of antigen processing and presentation in the immunogenicity of cancer	**E. Stratikos (GR)**
14.00-14.30	The role of B lymphocytes in solid tumours: opportunities for antibody immunotherapy	**S. Karagianni (GR)**
14.30-14.50	Q&A	

14:50-17:10 **Session: Prognostic and predictive biomarkers in cancer I**
Chair: **J. Wischhusen (DE)**

14.50-15.20	Biomarkers as a tool for precision immuno-oncology: the prostate cancer paradigm	**M. Adamaki (GR)**
15.20-15.50	Immune gene signatures as predictive/prognostic biomarkers for prostate cancer	**M. Goulielmaki (GR)**
15.50-16.20	Cancer gene signatures predicting clinical outcomes during Immune checkpoint blockade	**D. Speiser (DE)**
16.20-16.50	The emergence role of liquid biopsy in the era of cancer immunotherapy	**E. Lianidou (GR)**
16.50-17.10	Q&A	

17.10-17.30 Coffee Break

17:30-19:15 **Session: Immunotherapy in clinical practice I**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**

17.30-18.00	Update of the role of immunotherapy in Melanoma	**J. Duran Moreno (GR)**
18.00-18.30	The introduction of immunotherapy in the treatment of non-melanocyte skin cancers	**V. Papadopoulos (GR)**

sponsored by SANOFI GENZYME

18.30-19.00	Head and neck carcinoma	**A. Psyrri (GR)**
19.00-19.15	Q&A	

19:15-19:55 **Keynote lecture: The perspectives of immunotherapy in HRD** — **M. Liontos (GR)**
Chair: **A. Kotsakis (GR)**
Q&A

19:55-20:35 **Keynote lecture: Exosomes and cancer** — **T. Whiteside (US)**
Chair: **A. Kotsakis (GR)**

20:35-21:00 Q&A

Friday December 3rd, 2021

11:00-13:20 **Session: Immune resistance - Immune modulation**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**

11.00-11.30 Mechanisms of immune resistance **J. Wischhusen (DE)**
11.30-12.00 miRNA - based regulation of tumor evolution **B. Seliger (DE)**
12.00-12.30 Immune activation strategies to achieve in situ tumor vaccination **G. Adema (NL)**
12.30-13.00 The host & microbiome crosstalk and its impact on tumorigenesis **T. Frisan (SE)**
13.00-13.20 Q&A

13:20-14:00 **Keynote lecture: Regulation of radiotherapy and immunotherapy by the tumor microenvironment** **M. Koukourakis (GR)**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**
Q&A

14:00-15:00 Light Lunch

15:00-16:15 **Session: Prognostic and predictive biomarkers in cancer II**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**

15.00-15.30 Distinct immune signatures correlate with prognostication, treatment responses and MRD status in Multiple Myeloma **I. Kostopoulos (GR)**
15.30-16.00 Non-coding RNAs: Role and clinical utility in cancer immunity and immunotherapy **M. Avgeris (GR)**
16.00-16.15 Q&A

16:15-18:30 **Session: Tumor microenvironment and regulation of anticancer immunity**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**

16.15-16.45 The intratumoral immune landscape in breast cancer **A. Giatromanolaki (GR)**
16.45-17.15 Cellular composition and dynamic interactions intratumorally **P. Foukas (GR)**
17.15-17.45 Novel aspects for the intratumoral immune cellular compartmentalization in pancreatic cancer **I. Pateras (GR)**
17.45-18.15 The tumor microenvironment and mechanistic pathways for immune checkpoint blockade efficacy **P. Verginis (GR)**
18.15-18.30 Q&A

18:30-18:50 Coffee break

18:50-20:40 **Session: Immunotherapy in clinical practice II**
Chair: **A Kotsakis (GR)**

18.50-19.20 Latest data on monotherapy in the 1st line of NSCLC **K. Tsapakidis (GR)**
sponsored by SANOFI GENZYME
19.20-19.50 Non small cell lung cancer **D. Papadatos-Pastos (UK)**
19.50-20.20 Small cell lung cancer **D. Ziogas (GR)**
20.20-20.30 Q&A

20:30-21:00 **Keynote lecture: Abscopal effect and TCR diversity in cancer inhibitors** **S. Fortis (GR)**
Chair: **I.S. Pateras (GR)**

21.00-21.30 Q&A

7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

Saturday December 4th, 2021

11:00-12:45 **Session: Novel strategies in Immunotherapies for Cancer Cell**
Chair: **R. Tsitsilonis (GR)**

11.00-11.30 Bispecific antibodies
11.30-12.00 Aspects of CD4+ T cell - based therapies for cancer **E. Inderberg (NO)**
12.00-12.30 Dendritic-cell based immunotherapy of ovarian cancer: results from phase II clinical trial **J. Bartunkova (CZE)**
12.30-12.45 Q&A

12:45-13:20 **Keynote lecture: Innovative Stem Cell therapy for the treatment of haematological malignancies** **A. Madrigal (UK)**
Chair: **R. Tsitsilonis (GR)**
Q&A

13:20-14:20 Light Lunch

14:20-16:40 **Session: Immunotherapy in clinical practice III**
Chairs: **V. Georgoulias, A. Kotsakis**

14.20-14.50 Urothelial carcinoma **G.Tsironis (CY)**
14.50-15.20 Breast carcinoma **A. Matikas (SE)**
15.20-15.50 The role of Immunotherapy in Gastrointestinal Tumors **P. Papanastasopoulos (GR)**
15.50-16.20 The State of the Art of Immunotherapy in Renal Carcinomas **G. Lainakis (GR)**
16.20-16.40 Q&A

16:40-17:00 Coffee break

17:00-18:10 **Session: Novel strategies in Immunotherapies for Cancer - TCR engineered T cells**
Chair: **C.N. Baxevanis (GR)**

17.00-17.30 Novel vaccine for breast cancer **L. Conti (IT)**
17.30-18.00 TCR-gene modified T cells for cancer immunotherapy **M. Nishimura (US)**
18.00-18.10 Q&A

18:10-18:50 **Satellite lecture: Toxicity as a clinical biomarker** **A. Koumarianou (GR)**
Chair: **A. Kotsakis (GR)**
Q&A

18:50-19:50 **Closing Remarks: Critical Review of Immunotherapy Strategies as main approach for cancer treatment**
A. Madrigal (UK)
J. Wischhusen (DE)
B. Seliger (DE)

Για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC)[1]

Όφελος στην Ολική Επιβίωση[1]

30% μείωση του κινδύνου θανάτου[1]

Αύξηση της Ολικής Επιβίωσης κατά **7,5** μήνες[1]

BAVENCIO® avelumab 20 mg/mL
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

▽ 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.[1]

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ[1]

- Το **Bavencio®** ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC)
- Το **Bavencio®** ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC) οι οποίοι είναι ελεύθεροι εξέλιξης μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα
- Το **Bavencio®** σε συνδυασμό με αξιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία 1ης γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC)[1]

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ[1]

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Bavencio ως μονοθεραπεία είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες. Η χορήγηση του Bavencio πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η συνιστώμενη δόση του Bavencio σε συνδυασμό με αξιτινίμπη είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες και αξιτινίμπη 5 mg από του στόματος λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως (με μεσοδιάστημα 12 ωρών) με ή χωρίς τροφή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της αξιτινίμπης, παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πληροφορίες προϊόντος της αξιτινίμπης.

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

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ[1]

Η αβελουμάμπη αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν κόπωση (30,0%), ναυτία (23,6%), διάρροια (18,5%), δυσκοιλιότητα (18,1%), μειωμένη όρεξη (17,6%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (15,9%), έμετος (15,6%) και μειωμένο σωματικό βάρος (14,5%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥3 ήταν αναιμία (5,6%), υπέρταση (3,9%), υπονατριαιμία (3,6%), δύσπνοια (3,5%) και κοιλιακός πόνος (2,6%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση.

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Bavencio, 01/2021

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

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

Merck A.E., Λ.Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β', 15123 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα. Τηλ. 210-6165100

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

GC-AVEBL-00005 03/2021

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ 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 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Bavencio (αβελουμάμπη) 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Ιχνηλασιμότητα: Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι βαριές, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, όπως πυρεξία, ρίγη, έξαψη, υπόταση, δύσπνοια, συριγμό, οσφυαλγία, κοιλιακό πόνο και κνίδωση. Για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η αβελουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά. Για Βαθμού 1 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να επιβραδυνθεί κατά 50% για την τρέχουσα έγχυση. Για ασθενείς με Βαθμού 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 1 ή την πλήρη υποχώρηση, οπότε η έγχυση θα ξεκινήσει εκ νέου με βραδύτερο κατά 50% ρυθμό έγχυσης. Σε περίπτωση υποτροπής Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει να λαμβάνει αβελουμάμπη υπό στενή παρακολούθηση, μετά την κατάλληλη τροποποίηση του ρυθμού έγχυσης και την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη και αντιισταμινικό. Στις κλινικές δοκιμές, 98,6% (433/439) των ασθενών με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είχαν μια πρώτη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εγχύσεων από τους οποίους 2,7% (12/439) ήταν Βαθμού ≥ 3. Στο υπόλοιπο 1,4% (6/439) των ασθενών, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν μετά τις πρώτες 4 εγχύσεις και ήταν όλες Βαθμού 1 ή Βαθμού 2. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αβελουμάμπης, χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και υποστηρικτική φροντίδα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να [illegible]

[illegible] υπήρξαν 2 (0,4%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδας ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 2,9 εβδομάδες έως 1,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 εβδομάδες (εύρος: περισσότερο από 4 ημέρες έως 1,3 εβδομάδες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα δεν οδήγησε σε διακοπή της αβελουμάμπης σε κανέναν ασθενή. Και οι 2 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 1,1 εβδομάδων (εύρος: 3 ημέρες έως 1,9 εβδομάδες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 1 (50%) από τους 2 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων. *Ηπατοτοξικότητα (σε συνδυασμό με αξιτινίμπη):* Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αυξημένη ALT και αυξημένη AST αναφέρθηκαν στο 9% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ALT ≥3 φορές το ULN (Βαθμοί 2-4, n=82), η ALT υποχώρησε πλήρως σε Βαθμούς 0-1 στο 92%. Μεταξύ των 73 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναπρόκληση είτε με μονοθεραπεία με αβελουμάμπη (59%) ή αξιτινίμπη (85%) είτε και με τις δύο (55%), 66% δεν παρουσίασαν υποτροπή της ALT ≥3 φορές το ULN. *Ανοσογονικότητα:* Από τους 1.738 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες, 1.627 ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 96 (5,9%) ήταν θετικοί. Στους θετικούς για ADA ασθενείς, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (περίπου 40% και 25% στους ασθενείς που ήταν κάποια στιγμή θετικοί για ADA και στους ασθενείς που δεν ήταν ποτέ θετικοί για ADA, αντίστοιχα). Μια πιο ευαίσθητη δοκιμασία ADA για την αξιολόγηση των ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη B9991001 στον πληθυσμό UC. Από τους 344 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC), 325 ήταν αξιολογήσιμοι για ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 62 (19,1%) ήταν θετικοί. Η πιο ευαίσθητη δοκιμασία ADA χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη μελέτη B9991002 και τη μελέτη B9991003 στον πληθυσμό RCC. Από τους 480 ασθενείς με τουλάχιστον ένα έγκυρο αποτέλεσμα ADA σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με αξιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως, 453 ήταν αξιολογήσιμοι για ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 66 (14,6%) ήταν θετικοί. Συνολικά, δεν υπήρξαν ενδείξεις αλλοιωμένου φαρμακοκινητικού προφίλ, αυξημένης επίπτωσης αντιδράσεων στην έγχυση ή επιδράσεων στην αποτελεσματικότητα με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της αβελουμάμπης. Ο αντίκτυπος των ουδετεροποιητικών αντισωμάτων (nAb) είναι άγνωστος. 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: **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, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1214/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 01/2021. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: Merck A.E.**, Λ.Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β', 15123 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ. +30 210-6165100 **BAVENCIO CS.SOL.IN 20MG/ML BT x 1VIAL x 10ML: ΛΙΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ – ΕΛΛΑΔΑ:** Λ.Τ.: 927,20 €, Ν.Τ.: 741,95 €.
ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ: ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ.

Satellite Lectures

Thursday December 2nd, 2021

18.00-18.30 The introduction of immunotherapy in the treatment of non-melanocyte skin cancers — **V. Papadopoulos (GR)**

sponsored by SANOFI GENZYME

Friday December 3rd, 2021

18.50-19.20 Latest data on monotherapy in the 1st line of NSCLC — **K. Tsapakidis (GR)**

7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

AFFILIATION

Adamaki M. Postdoctoral Research Associate · National Hellenic Research Foundation, Greece

Adema G. Radiotherapy & OncoImmunology laboratory, Dept. of Radiation Oncology RadboudUMC, Nijmegen, The Netherlands

Avgeris M. Assistant Professor, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Clinical Biochemistry Lab- Molecular Diagnostic, Greece

Bartunkova J. Prof. MUDr. Jirina Bartunkova, DrSc., Head, Institute of immunology, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Baxevanis K. Scientific Director, Cancer Immunology and Immunotherapy Center "Agios Savvas", Hospital, Athens, Greece

Conti L. Assistant Professor in Immunology and General Pathology, Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, University of Turin, c/o Molecular Biotechnology Center, OncoImmunology group, Italy

Foukas P. Associate Professor, 2nd Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece

Duran Moreno J. MD, MSc, Medical Oncologist, Oncology Unit, 4th Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Fortis S. M.Sc, PhD, Postdoctoral Researcher, Cancer Immunology and Immunotherapy Center, Saint Savas Cancer Hospital, Athens, Greece

Frisan T. Professor, Dept. Molecular Biology, Umeå Centre for Microbial Research (UCMR) Umeå University, Sweden

Georgoulias V. Professor Emeritus of Medical Oncology, School of Medicine, University of Crete, Greece

Giatromanolaki A. MD, Professor of Pathology, Democritus University of Thrace, Greece

Goulielmaki M. PhD, Post-doctoral Researcher, Cancer Immunology and Immunotherapy Center, Saint Savas Hospital, Greece

Inderberg E.M. Department of Cellular Therapy, Oslo University Hospital - The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

Karagiannis N.S. Professor of Translational Cancer Immunology and Immunotherapy, St. John's Institute of Dermatology, School of Basic & Medical Biosciences, King's College London, UK

Kostopoulos I. Postdoctoral researcher, Department of Biology, School of Science, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Kotsakis A. MD, PhD, Associate Professor of Medical Oncology, Director of Dpt of Medical, Oncology, University Hospital of Larisa, Thessaly, Greece

Koukourakis M. MD, Professor of Radiotherapy - Oncology, Democritus University of Thrace, Greece

Koumarianou A. MD, PhD, ESY Director, Medical Oncologist, Hematology - Oncology Unit, 4th Department of Internal Medicine,"Attikon" University Hospital, Greece

Lainakis G. Medical Oncologist, Deputy Director, D Oncology Clinic, Metropolitan Hospital, Greece

Lianidou E. PhD, Professor of Analytical Chemistry - Clinical Chemistry, Analysis of Circulating Tumor Cells lab, Dept of Chemistry, University of Athens, Greece

Liontos M. PhD, Medical Oncologist, Consultant, Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, Athens, Greece

Madrigal A. MD, PhD, FRCP, FRCPath, DSc, HonDSci, FMedSci, Professor of Haematology, UCL Cancer Institute, Honorary Consultant, Royal Free NHS Trust, UCL Country Ambassador for México, UK

Matikas A. MD, PhD, Associate Professor of Oncology at Karolinska Institutet Breast Unit, Karolinska University Hospital, Sweden

Nishimura M. Research, Department of Surgery, Stritch School of Medicine, Loyola University, Chicago, USA

Papadatos-Pastos D. PhD, Consultant in Medical Oncology, Lung Cancer and Acute Oncology, University College London Hospitals The Princess Alexandra Hospital, UK

Papadopoulos V. MD, Oncologist, Consultant, Department of Oncology, University Hospital, Larisa, Greece

Papanastasopoulos P. MSc, PgDip (Onc), MRCP (Onc), CCT (UK), Consultant in Medical Oncology, Chemotherapy Unit, 'St Andrew's', General Hospital of Patras, Greece

Pateras I. Assistant Professor, 2nd Department of Pathology, "Attikon" University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Pawelec G. Professor of Experimental Immunology, Center of Medical Research, Second Department of Internal Medicine, University of Tubingen, Germany

Psyrri A. MD, PhD, Medical Oncologist, Professor, Medical School, University of Athens, Greece

Seliger B. Institute of Medical Immunology, Martin - Luther - University Halle - Wittenberg, Halle, Germany

Solana R. Maimonides Biomedicine Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Spain

Speiser D. Prof. Expert Group Immunology, Swiss National COVID-19 Science Task Force Department of Oncology, University of Lausanne Lausanne, Switzerland

Stratikos E. Associate Professor, Biochemistry Department of Chemistry National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Tsapakidis K. MD, PhD, Medical Oncologist, Department of Oncology, University Hospital, Larisa, Greece

Tsironis MD, PhD, Oncologist, Oncology Unit, Nicosia General Hospital, Cyprus

Tsitsilonis O. Professor in Immunology, Dept. of Animal and Human Physiology, Faculty of Biology, University of Athens, Greece

Verginis P. Associate Professor Immunology/Biochemistry, School of Medicine, University of Crete Heraklion, Greece

Wischhusen J. PhD, Professor of Experimental Tumor Immunology, University of Würzburg School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Finland

Whiteside T. Professor of Pathology, Immunology and Otolaryngology, University of Pittsburgh Cancer Institute, USA

Ziogas D. MD, PhD, Academic Scholar in Medical Oncology 1st Department of Internal Medicine, Laikon General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens

7th Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

General info

Organized by

Hellenic Society of Immunooncology
5, G. Theologou Str., P.C. 11474, Athens - Greece

Date

2-4 December, 2021

Venue

TITANIA HOTEL ATHENS
52, Panepistimiou Str., Athens 10678 - Greece
Tel: +30.210-33.26.000
www.titania.gr

Hybrid Event

The conference will take place at the Titania hotel, Athens, Greece.
You can watch the Conference online through the Link www.livetime.gr and ask written questions throughout the presentations.
All participants will have full access to all conference activities.

Official language

The official language of the Meeting is English

Registration

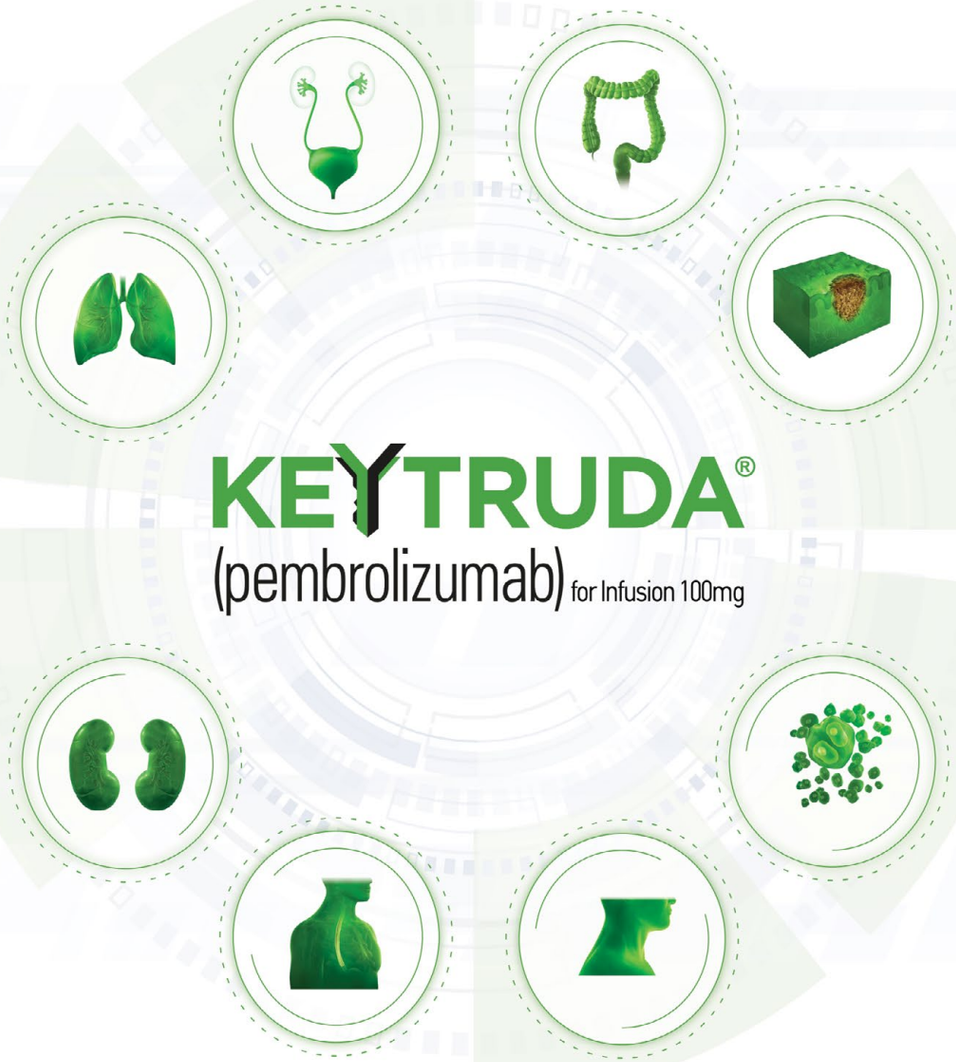
Free

Certificate of Attendance

The certificate of attendance will be given to the participants at the end of the event.
Based on the latest circular of the National Drug Organization the Event is required to use an attendance tracking system. By the end of the event, a certificate will be given to those who have attended at least 60% of the total hours of the scientific Program.

Symposium Secretariat

SCEP
Scientific | Cultural Events & Publications
T +30 210 7240039 www.scep.gr



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA®, 24 Ιουνίου 2021
KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.610,63 € (Χ.Τ) 2.836,45 € (Λ.Τ) 2.347,25 € (Ν.Τ)

MSD INVENTING FOR LIFE

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

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

GR-KEY-00449 1205-20092021-KEY

Sponsors

- AstraZeneca
- Bristol Myers Squibb™
- MERCK
- MSD INVENTING FOR LIFE
- Pfizer Oncology
- SANOFI GENZYME
- Takeda
- teva

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab. Το pembrolizumab είναι ένα 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** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **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** Ιχνηλασιμότητα Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. 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 Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών 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 υποχωρήσει 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 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 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 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 επινεφριδιακής ανεπάρκειας, 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 επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. (Βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του υποϋποφυσισμού) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποφυσίτιδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποφυσίτιδα. 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 διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να 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. Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινοπάθειες που βελτιώθηκαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις* Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρηση τους σε Βαθμού ≤ 1 ή οριστική διακοπή σε Βαθμού 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε εξιδεικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. *Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες* Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοείδωση, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα και γαστρίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 συμβάματα και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανέναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το pembrolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). *Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου* Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. *Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT)* Αλλογενής HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) 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). Αλλογενής HSCT πριν από αγωγή με pembrolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT. *Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις* Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμού 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί. Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο *Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα* Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθηλίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις. *Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10* Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσε(αν) να ταυτοποιηθεί(ούν) συγκεκριμένη(ες) παράμετρος(οι) που να σχετίζεται(ονται) με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστερημένη έναρξη της επίδρασης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η KEYNOTE-052 συμπεριέλαβε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα τυχαιοποίησης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξατομικευμένη βάση. *Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)* Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Στην KEYNOTE-042, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 4 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). *Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)* Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). *Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα* Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα δεδομένα ασφάλειας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα. *Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)* Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμέτωπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib). *Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC)* Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβάματα συνολικής επιβίωσης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1). *Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου* Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας 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 μελέτες και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST > 2,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (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 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, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 6.185 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθηλίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 47 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (32 %), ναυτία (21 %) και διάρροια (21 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 1.437 ασθενείς με NSCLC, HNSCC ή καρκίνωμα του οισοφάγου που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (55 %), αναιμία (51 %), κόπωση (39 %), δυσκοιλιότητα (37 %), μειωμένη όρεξη (34 %), διάρροια (33 %), ουδετεροπενία (29 %) και έμετος (28 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab και σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου ήταν 86 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 429 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 5 mg axitinib δύο φορές ημερησίως. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (54 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunitinib. Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τις χημειοθεραπείες χορηγούμενες μόνες τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία 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) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab***

	Μονοθεραπεία	**Συνδυασμός με χημειοθεραπεία**	**Συνδυασμός με axitinib**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές		πνευμονία	
Συχνές	πνευμονία		πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ Συχνές	αναιμία	αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	λεμφοπενία, ηωσινοφιλία
Σπάνιες	ανοσολογική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[α]	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[α]	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[α]
Όχι συχνές	σαρκοείδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός[β]	υποθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός[β]
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα[γ]	υπερθυρεοειδισμός[δ]	υποφυσίτιδα[ζ], θυρεοειδίτιδα[γ], επινεφριδιακή ανεπάρκεια[ε]
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια[ε], υποφυσίτιδα[ζ]	υποφυσίτιδα[ζ], επινεφριδιακή ανεπάρκεια[ε], θυρεοειδίτιδα[γ]	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία	υπασβεστιαιμία	υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαιμία
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1[η]	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1[η]
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές		αϋπνία	
Συχνές	αϋπνία		αϋπνία

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία	κεφαλαλγία, δυσγευσία
Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	δυσγευσία, λήθαργος	ζάλη, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	επιληψία	εγκεφαλίτιδα, επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο[λ]
Σπάνιες	εγκεφαλίτιδα[θ], σύνδρομο Guillain-Barré[ι], μυελίτιδα[κ], μυασθενικό σύνδρομο[λ], μηνιγγίτιδα (άσηπτη)[μ]	σύνδρομο Guillain-Barré	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα[ν]		ραγοειδίτιδα[ν]
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία[†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία[†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία[†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα[ξ], περικαρδιακή συλλογή	μυοκαρδίτιδα
Σπάνιες		περικαρδίτιδα	
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	αγγειίτιδα[ο], υπέρταση	
Σπάνιες	αγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα[π]	πνευμονίτιδα[π]	πνευμονίτιδα[π]
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος[ρ], ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	ναυτία, διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος[ρ], δυσκοιλιότητα	διάρροια, κοιλιακό άλγος[ρ], ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα[σ], ξηροστομία	κολίτιδα[σ], ξηροστομία, γαστρίτιδα	κολίτιδα[σ], ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα[τ], γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση[υ]	παγκρεατίτιδα[τ], γαστρεντερική εξέλκωση[υ]	παγκρεατίτιδα[τ], γαστρεντερική εξέλκωση[υ]
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Συχνές		ηπατίτιδα[φ]	ηπατίτιδα[φ]
Όχι συχνές	ηπατίτιδα[φ]		
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	εξάνθημα[χ], κνησμός[ψ]	εξάνθημα[χ], αλωπεκία, κνησμός[ψ]	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα[χ], κνησμός[ψ]
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[ω], ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, λεύκη[αα], έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[ω], ξηροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[ω], δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση[αβ], βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, λεύκη[αα], έκζεμα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση	αλλαγή χρώματος τριχών, λειχηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη[αα]
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα	αλλαγή χρώματος τριχών	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος[αγ], αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος[αγ], αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος[αγ], αρθραλγία, πόνος των άκρων
Συχνές	πόνος των άκρων, μυοσίτιδα[αδ], αρθρίτιδα[αε]	μυοσίτιδα[αδ], πόνος των άκρων, αρθρίτιδα[αε]	μυοσίτιδα[αδ], αρθρίτιδα[αε], τενοντοθηκίτιδα[αζ]
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα[αζ]	τενοντοθηκίτιδα[αζ]	σύνδρομο Sjogren
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές		οξεία νεφρική βλάβη	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα[αη]
Όχι συχνές	νεφρίτιδα[αη]	νεφρίτιδα[αη]	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα[αθ], πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα[αθ]	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία
Συχνές	γριππώδης συνδρομή, ρίγη	γριππώδης συνδρομή, ρίγη	οίδημα[αθ], γριππώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές		κρεατινίνη αίματος αυξημένη	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, υπερασβεστιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερασβεστιαιμία, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαιμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή. †Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών. Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν: α. σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών), β. υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα), γ. θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και διαταραχή του θυρεοειδούς), δ. υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Basedow), ε. επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων), ζ. υποφυσίτιδα (υποϋποφυσισμός), η. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση), θ. εγκεφαλίτιδα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα) ι. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια), κ. μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας), λ. μυασθενικό σύνδρομο (μυασθένεια gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης), μ. άσηπτη μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα, μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα), ν. ραγοειδίτιδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα), ξ. μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα), ο. αγγειίτιδα (αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος), π. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια και οργανωτική πνευμονία), ρ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας), σ. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα, αυτοάνοση κολίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα), τ. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία), υ. γαστρεντερική εξέλκωση (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος), φ. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα), χ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων), ψ. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης και κνησμός γεννητικών οργάνων), ω. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδης, γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα και Βαθμού ≥ 3 των ακόλουθων: οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερμάτωση, μώλωπας, έλκος κατακλίσεως, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ψωριασόμορφη δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, ίκτερος, ομαλός λειχήνας, ομαλός λειχήνας του στόματος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνησμός γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες, βλάβη δέρματος, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα δέρματος), αα. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων), αβ. λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας), αγ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραιβόκρανο), αδ. μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, νεκρωτική μυοσίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση), αε. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης), αζ. τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, υμενίτιδα και άλγος τένοντα), αη. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα), αθ. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα) <u>Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών</u> Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δοσολογίες (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. <u>*Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)*</u> *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα* Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 286 (4,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 128 (2,1 %), σε 73 (1,2 %), σε 17 (0,3 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 26,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,2 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (4,2 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 117 (1,9 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 166 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 160 (5,7 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 62 (2,2 %), σε 47 (1,7 %), σε 14 (0,5 %) και σε 10 (0,4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 % έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα* Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 121 (2,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 35 (0,6 %), σε 67 (1,1 %) και σε 5 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 4,7 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,0 μήνας (εύρος 1 ημέρα έως 12,4 μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 34 (0,5 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 99 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κολίτιδας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα* Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 61 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 8 (0,1 %), σε 41 (0,7 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 24 (0,4 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 46 ασθενείς. *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα* Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 25 (0,4 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 5 (0,1 %), σε 15 (0,2 %) και σε 2 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 19,6 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 10 (0,2 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 15 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4. *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες* Επινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε σε 52 (0,8 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 23 (0,4 %), σε 21 (0,3 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 5,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 3 ημέρες έως 32,4+ μήνες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 5 (0,1 %) ασθενείς. Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια υποχώρησε σε 18 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 38 (0,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 15 (0,2 %), σε 19 (0,3 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυσίτιδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,6 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 30,4+ μήνες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 9 (0,1 %) ασθενείς. Η υποφυσίτιδα υποχώρησε σε 17 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 261 (4,2 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 64 (1,0 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 27,6+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (< 0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 207 (79,3 %) ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 699 (11,3 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 510 (8,2 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 25,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 53,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1 %) διέκοψαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 171 (24,5 %) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 17 %, με Βαθμό σοβαρότητας 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν αγωγή μονοθεραπείας με pembrolizumab (n=909), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 16,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,3 % για Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 15,2 %, με Βαθμού 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις* Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 102 (1,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 11 (0,2 %), σε 77 (1,2 %) και σε 1 (< 0.1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,5 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 13 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 71 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). <u>*Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)*</u> Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. <u>*Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)*</u> Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε του pembrolizumab (3 %) είτε του axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5. <u>*Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές*</u> Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,3 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,0 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,1 % με αυξημένη AST, 3,0 % με αυξημένη ALT, 2,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφάταση, 2,4 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 2,0 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,9 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,9 % με αυξημένο κάλιο, 1,9 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 1,6 % με μειωμένη λευκωματίνη, 1,5 % με μειωμένο ασβέστιο, 1,5 % με αυξημένη κρεατινίνη, 0,9 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,7 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,6 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο και 0,2 % με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 33,0 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 25,5 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 20,3 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 19,3 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 13,9 % με μειωμένο νάτριο, 10,8 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 9,7 % με μειωμένα φωσφορικά, 8,4 % με μειωμένο κάλιο, 7,6 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,9 % με αυξημένη AST, 3,8 % με αυξημένο κάλιο, 3,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 3,6 % με αυξημένη ALT, 3,1 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,0 % με μειωμένη λευκωματίνη, 2,2 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,2 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 0,8 % με μειωμένη γλυκόζη και 0,4 % με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 20,1 % με αυξημένη ALT, 13,2 % με αυξημένη AST, 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,2 % με αυξημένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 2,1 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, 1,2 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,5 % με μειωμένη λευκωματίνη και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη. <u>Ανοσογονικότητα</u> Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφάλειας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. <u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u> Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρεξία (33 %), έμετος (30 %), κεφαλαλγία (26 %), κοιλιακό άλγος (22 %), αναιμία (21 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εβδομήντα έξι ασθενείς (47,2 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 5 ασθενείς (3,1 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. <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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/15/1024/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 24 Ιουνίου 2021 **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 στον Τοπικό Αντιπρόσωπο MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Ελλάδα, Αρ. Μητρώου ΓΕΜΗ 121808101000, Τηλ.: +30 210 9897 300, dpoc_greece@merck.com

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

ALUNBRIG®▼

BRIGATINIB

180mg | 90mg | 30mg

TABLETS

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται στο νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται 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**»

Συσκευασία	Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή	Ενδεικτική Λιανική Τιμή
Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	3.703 €	4.453 €
Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	2.277 €	2.751 €
Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	759 €	948 €
Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig 90 mg και 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί)	3.703 €	4.453 €

Για περισσότερες πληροφορίες, απευθυνθείτε στην εταιρεία.

Κάτοχος άδειας Κυκλοφορίας Takeda Pharma AS Τοπικός Αντιπρόσωπος Takeda Ελλάς Α.Ε.
Green Plaza, Κτίριο Β, Λεωφόρος Κηφισίας 117 & Αγίου Κωνσταντίνου 59-61, 151 24 Μαρούσι
Τηλ. κέντρο: 2106387800, Fax: 2106387801 • **www.takeda.gr**

Takeda & Takeda logo are trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited used under license.
Copyright © 2021 Takeda Hellas SA. All rights reserved.

Takeda | ONCOLOGY

C-APROM/GR/ALUN/0010/03.2021

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

▼ 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.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχο με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχο με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 168 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχο με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 336 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK. Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην ALK προχωρημένο ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κριζοτινίμπη. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από έναν ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η κατάσταση θετικού στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να είναι γνωστή πριν την έναρξη της θεραπείας με το Alunbrig. Για την επιλογή των ασθενών με θετικό στην ALK ΜΜΚΠ είναι απαραίτητη μια επικυρωμένη δοκιμασία ALK (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία για θετικό στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με καταδεδειγμένη επάρκεια στη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται. *Δοσολογία:* Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Alunbrig είναι 90 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 180 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν. Εάν το Alunbrig διακοπεί για 14 ημέρες ή περισσότερο για λόγους άλλους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες πριν την αύξηση στην προηγουμένως ανεκτή δόση. Εάν παραλειφθεί μια δόση ή παρουσιαστεί έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπλέον δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται, εφόσον παρατηρείται κλινικό όφελος. *Προσαρμογές της δόσης:* Διακοπή της χορήγησης ή/και μείωση της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται με βάση την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενούς. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig

Δόση	Επίπεδα μείωσης της δόσης		
	Πρώτη	Δεύτερη	Τρίτη
90 mg μία φορά την ημέρα (πρώτες 7 ημέρες)	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα	διακόψτε μόνιμα	δεν εφαρμόζεται
180 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 120 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 90 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα

Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη δόση 60 mg μία φορά την ημέρα. Οι συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)/ πνευμονίτιδα	Βαθμού 1	• Εάν προκύψει συμβάν κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. • Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. • Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 2	• Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. • Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς. Το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. • Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 3 ή 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπέρταση	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≥ 160 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 100 mmHg, ένδειξη ιατρικής παρέμβασης, περισσότερα του ενός αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ένδειξη εντατικότερης θεραπείας από την προηγουμένως εφαρμοζόμενη θεραπεία)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η υπέρταση βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. • Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Υπέρταση βαθμού 4 (επιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, ένδειξη επείγουσας ιατρικής παρέμβασης)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. • Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Βραδυκαρδία (Καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη των 60 bpm)	Συμπτωματική βραδυκαρδία	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν ένα συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία αναγνωριστεί και διακοπεί ή η δόση του προσαρμοστεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στην ίδια δόση, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν κάποιο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία δεν αναγνωριστεί ή εάν τα συμβάλλοντα στη βραδυκαρδία συγχορηγούμενα φάρμακα δεν διακοπούν ή η δόση τους δεν τροποποιηθεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη.
	Βραδυκαρδία με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ένδειξη επείγουσας παρέμβασης	• Εάν ένα συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν αναγνωριστεί και διακοπεί ή προσαρμοστεί η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη, με συχνή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά. • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν δεν αναγνωριστεί συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. • Σε περίπτωση επανεμφάνισης, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Αύξηση της CPK	Αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 (> 5,0 × ULN) με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 επανεμφανιστεί με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου επανέλθει αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) ή γίνει επαναφορά της στο επίπεδο αναφοράς. Κατόπιν, πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης	Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης βαθμού 3 (> 2,0 × ULN)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς, και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης βαθμού 4 (> 5,0 × ULN)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Ηπατοτοξικότητα	Αύξηση είτε της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) είτε της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) βαθμού ≥ 3 (> 5,0 × ULN) με χολερυθρίνη ≤ 2 × ULN	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς ή σε χαμηλότερο ή ίσο του 3 × ULN και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της ALT ή της AST βαθμού ≥ 2 (> 3 × ULN) με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης > 2 × ULN επί απουσίας χολόστασης ή αιμόλυσης	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπεργλυκαιμία	Για βαθμού 3 (υψηλότερη των 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l) ή υψηλότερη	• Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 είτε να διακοπεί μόνιμα.
Διαταραχή της όρασης	Βαθμού 2 ή 3	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμού 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. • Εάν το συμβάν βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Εάν το συμβάν βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
Bpm = σφύξεις ανά λεπτό, CPK = Κρεατινική Φωσφοκινάση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο		

*Βαθμολογία σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του National Cancer Institute. Έκδοση 4.0 (NCI CTCAE v4).

Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηλικιωμένοι ασθενείς:* Τα περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών. *Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν 120 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 30 ml/min). Για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 90 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά ΔΠ/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχα κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Alunbrig προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και με νερό. Το Alunbrig μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις μπριγκατινίμπης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.5). **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες: Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Alunbrig, ενδέχεται να παρουσιαστούν βαριές, απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χαρακτηριστικά συμβατά με ΔΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας. Οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2 υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης. Η μεγαλύτερη ηλικία και το συντομότερο διάστημα (μικρότερο των 7 ημερών) μεταξύ της τελευταίας δόσης κριζοτινίμπης και της πρώτης δόσης του Alunbrig συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο ποσοστό αυτών των πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Alunbrig. Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ ή επαγόμενης από φάρμακα πνευμονίτιδας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες. Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία με το Alunbrig. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, βήχα κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Τυχόν ενδείξεις πνευμονίτιδας σε οποιονδήποτε ασθενή με επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να διερευνώνται αμέσως. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας, η χορήγηση δόσης του Alunbrig πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων (π.χ. πνευμονική εμβολή, εξέλιξη του όγκου και λοιμώδη πνευμονία). Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Υπέρταση: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή συχνότητα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα στους ασθενείς, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Σε περίπτωση βαριάς υπέρτασης (≥ βαθμού 3), το Alunbrig πρέπει να διακοπεί, έως την επαναφορά της υπέρτασης σε βαθμού 1 ή στο επίπεδο αναφοράς. Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Βραδυκαρδία: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή, όταν το Alunbrig χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική βραδυκαρδία, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και να αξιολογηθούν τυχόν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Μετά την επαναφορά, η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, εάν δεν αναγνωριστεί κανένα συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχορηγούμενο φάρμακο ή σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2). Διαταραχή της όρασης: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί ανεπιθύμητες ενέργειες διαταραχής της όρασης (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενα με την όραση. Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων βαρέων συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την όραση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης και μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK): Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της CPK (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιονδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία. Τα επίπεδα CPK πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig. Με βάση τη βαρύτητα της αύξησης της CPK και το αν συσχετίζεται με μυαλγία ή αδυναμία, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η λιπάση και η αμυλάση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Ηπατοτοξικότητα: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλανινικής αμινοτρανσφεράσης) και χολερυθρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της AST, της ALT και της ολικής χολερυθρίνης πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Υπεργλυκαιμία: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της γλυκόζης του ορού. Η γλυκόζη ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και να παρακολουθείται περιοδικά στη συνέχεια. Η αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει ή να βελτιστοποιείται όπως απαιτείται. Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή το Alunbrig μπορεί να διακοπεί μόνιμα. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Alunbrig πρέπει να μειώνεται από 180 mg σε 90 mg ή από 90 mg σε 60 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που ήταν ανεκτή πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Γονιμότητα: Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Alunbrig (βλ. παράγραφο 4.6). Λακτόζη: Το Alunbrig περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν αυξημένη AST, αυξημένη CPK, υπεργλυκαιμία, αυξημένη λιπάση, υπερινσουλιναιμία, διάρροια, αυξημένη ALT, αυξημένη αμυλάση, αναιμία, ναυτία, κόπωση, υποφωσφοραιμία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, βήχας, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, εξάνθημα, αυξημένη APTT, μυαλγία, κεφαλαλγία, υπέρταση, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, δύσπνοια και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα εκτός από συμβάντα σχετιζόμενα με εξέλιξη του νεοπλάσματος ήταν πνευμονία, πνευμονίτιδα, δύσπνοια και πυρεξία. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα: Τα δεδομένα που παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν την έκθεση στο Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα στο πλαίσιο τριών κλινικών δοκιμών: μιας δοκιμής φάσης 3 (ALTA 1L) σε ασθενείς με προχωρημένο, θετικό στην ALK ΜΜΚΠ που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK (N = 136), μιας δοκιμής φάσης 2 (ALTA) σε ασθενείς με θετικό στην ALK ΜΜΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig και είχαν προηγουμένως παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κριζοτινίμπη (N = 110), και μια δοκιμής κλιμάκωσης/επέκτασης φάσης 1/2 σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες (N = 28). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η διάμεση διάρκεια έκθεσης των ασθενών που λάμβαναν το Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν 21,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig (σύμφωνα με τα Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), έκδοση 4.03) στο δοσολογικό σχήμα 180 mg (N = 274)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες† όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 -4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία[α,β], Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές		Πνευμονία[α]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία, Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, Αυξημένη APTT, Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων
	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Αυξημένη APTT Αναιμία
	Όχι συχνές		Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία, Υπερινσουλιναιμία[γ], Υποφωσφοραιμία, Υπομαγνησιαιμία, Υπερασβεστιαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη	
	Συχνές		υποφωσφοραιμία, Υπεργλυκαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία[δ], Περιφερική νευροπάθεια[ε], Ζάλη	
	Συχνές	Δυσλειτουργία της μνήμης, Δυσγευσία	Κεφαλαλγία[δ], Περιφερική νευροπάθεια[ε]
	Όχι συχνές		Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Οπτική διαταραχή[στ]	
	Συχνές		Οπτική διαταραχή[στ]
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία[ζ], Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ταχυκαρδία[η], Αίσθημα παλμών	Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές		Βραδυκαρδία[ζ]
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση[θ]	Υπέρταση[θ]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας, Δύσπνοια[ι]	
	Συχνές	Πνευμονίτιδα[ια]	Πνευμονίτιδα[ια], Δύσπνοια[ι]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση, Διάρροια, Αυξημένη αμυλάση, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακός πόνος[ιβ], Δυσκοιλιότητα, Στοματίτιδα[ιγ]	Αυξημένη λιπάση
	Συχνές	Ξηροστομία, Δυσπεψία, Μετεωρισμός	Αυξημένη αμυλάση, Ναυτία, Κοιλιακός πόνος[ιβ], Διάρροια
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	Έμετος, Στοματίτιδα[ιγ], Δυσπεψία, Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST, Αυξημένη ALT, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	
	Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, Υπερχολερυθριναιμία	Αυξημένη ALT, Αυξημένη AST, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
	Όχι συχνές		Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα[ιδ], Κνησμός[ιε]	
	Συχνές	Ξηροδερμία, Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Εξάνθημα[ιδ], Αντίδραση φωτοευαισθησίας
	Όχι συχνές		Ξηροδερμία, Κνησμός[ιε]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αυξημένη CPK αίματος, Μυαλγία[ιστ], Αρθραλγία	Αυξημένη CPK αίματος
	Συχνές	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετική δυσκαμψία	
	Όχι συχνές		Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Μυαλγία[ιστ]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση[ιζ], Οίδημα[ιη], Πυρεξία	
	Συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Δυσφορία στον θώρακα, Άλγος	Κόπωση[ιζ]
	Όχι συχνές		Πυρεξία, Οίδημα[ιη], Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη[ιθ], Μειωμένο σωματικό βάρους	
	Όχι συχνές		Μειωμένο σωματικό βάρους

† Οι συχνότητες των όρων των AE που συσχετίζονται με μεταβολές στα αποτελέσματα βιοχημικών και αιματολογικών εργαστηριακών εξετάσεων προσδιορίστηκαν με βάση τη συχνότητα μη φυσιολογικών μεταβολών των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε σχέση με την τιμή αναφοράς.
[α] Περιλαμβάνει τις: άτυπη πνευμονία, πνευμονία, πνευμονία από εισρόφηση, πνευμονία από κρυπτόκοκκο, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονική λοίμωξη
[β] Περιλαμβάνει συμβάντα βαθμού 5
[γ] Ο βαθμός δεν εφαρμόζεται
[δ] Περιλαμβάνει τις: κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα, δυσανεξία κεφαλής, ημικρανία, κεφαλαλγία από τάση
[ε] Περιλαμβάνει: παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσαισθησία, υπεραισθησία, υπαισθησία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοξικότητα, περιφερική κινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, αίσθηση εγκαύματος, μεθερπητική νευραλγία
[στ] Περιλαμβάνει τις: μεταβολές της αντίληψης βάθους του οπτικού πεδίου, καταρράκτη, επίκτητη αχρωματοψία, διπλωπία, γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, οίδημα της ωχράς κηλίδας, φωτοφοβία, φωτοψία, οίδημα αμφιβληστροειδή, όραση θαμπή, μειωμένη οπτική οξύτητα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, βλάβη της όρασης, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, παροδική αμαύρωση
[ζ] Περιλαμβάνει τις: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία
[η] Περιλαμβάνει τις: φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία, κολπική ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή συχνότητα
[θ] Περιλαμβάνει τις: αυξημένη αρτηριακή πίεση, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, συστολική υπέρταση
[ι] Περιλαμβάνει τις: δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση
[ια] Περιλαμβάνει τις: διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα
[ιβ] Περιλαμβάνει τις: κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, επιγαστρική δυσφορία
[ιγ] Περιλαμβάνει τις: αφθώδη στοματίτιδα, στοματίτιδα, αφθώδες έλκος, εξέλκωση του στόματος, φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου
[ιδ] Περιλαμβάνει τις: δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, δερματίτιδα από επαφή, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα θυλακιώδες, κνίδωση, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα
[ιε] Περιλαμβάνει κνησμό, αλλεργικό κνησμό, γενικευμένο κνησμό, κνησμό γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπικό κνησμό
[ιστ] Περιλαμβάνει τις: μυοσκελετικό πόνο, μυαλγία, μυϊκούς σπασμούς, μυϊκό σφίξιμο, μυϊκές δεσμιδώσεις, μυοσκελετική δυσανεξία
[ιζ] Περιλαμβάνει τις: εξασθένιση, κόπωση
[ιη] Περιλαμβάνει τις: οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, περικογχικό οίδημα, πρησμένο πρόσωπο, γενικευμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση, αγγειοοίδημα, οίδημα χειλιών, περικογχικό οίδημα, δερματικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου
[ιθ] Περιλαμβάνει τις: χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υπερχολερυθριναιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες:* Στην ALTA 1L, 2,9% των ασθενών παρουσίασαν ΔΠ/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού νωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 8 ημερών), με ΔΠ/πνευμονίτιδα βαθμού 3-4 στο 2,2% των ασθενών. Δεν υπήρχαν περιστατικά θανατηφόρου ΔΠ/πνευμονίτιδας. Επιπλέον, 3,7% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία. Στην ALTA, 6,4% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες κάποιου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της ΔΠ/πνευμονίτιδας, της πνευμονίας και της δύσπνοιας, νωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 9 ημερών, διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης: 2 ημέρες)·2,7% των ασθενών είχαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 και 1 ασθενής (0,5%) είχε θανατηφόρο πνευμονία. Μετά από πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1–2, είτε η θεραπεία με το Alunbrig διακοπτόταν και κατόπιν ξανάρχιζε, είτε η δόση μειωνόταν. Πρώιμες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν επίσης σε μια μελέτη κλιμακούμενης δόσης σε ασθενείς (N = 137) (Μελέτη 101), συμπεριλαμβανομένων τριών θανατηφόρων περιπτώσεων (υποξία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονία). Επιπλέον, 2,3% των ασθενών στην ALTA παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία, με 2 ασθενείς να έχουν πνευμονίτιδα βαθμού 3 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Ηλικιωμένοι:* Πρώιμη πνευμονική ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε σε ποσοστό 10,1% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 3,1% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών. *Υπέρταση:* Υπέρταση αναφέρθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, με το 11% να έχουν υπέρταση βαθμού 3. Μείωση της δόσης λόγω υπέρτασης έλαβε χώρα στο 1,5% στο σχήμα των 180 mg. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, σε όλους τους ασθενείς, αυξανόταν με τον χρόνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Βραδυκαρδία:* Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Καρδιακές συχνότητες μικρότερες από 50 σφύξεις το λεπτό (bpm) αναφέρθηκαν στο 8,4% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Οπτική διαταραχή:* Ανεπιθύμητες ενέργειες οπτικής διαταραχής αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Μεταξύ αυτών αναφέρθηκαν τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 (1,1%), συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος της ωχράς κηλίδας και του καταρράκτη. Μείωση της δόσης λόγω οπτικής διαταραχής έλαβε χώρα σε δύο ασθενείς (0,7%) στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Περιφερική νευροπάθεια:* Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν στο 20% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg. Στο τριάντα τρία τοις εκατό των ασθενών όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας υποχώρησαν. Η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικής νευροπάθειας ήταν 6,6 μήνες, με μέγιστη διάρκεια 28,9 μήνες. *Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK):* Στην ALTA 1L και στην ALTA, αυξήσεις της CPK αναφέρθηκαν στο 64% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Η επίπτωση αυξήσεων της CPK βαθμού 3–4 ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των αυξήσεων της CPK ήταν 28 ημέρες. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της CPK έλαβε χώρα στο 10% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων:* Αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης αναφέρθηκαν στο 47% και στο 54% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την αμυλάση και τη λιπάση ήταν 7,7% και 15%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για τις αυξήσεις της αμυλάσης και για τις αυξήσεις της λιπάσης ήταν 17 ημέρες και 29 ημέρες, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της λιπάσης και της αμυλάσης έλαβε χώρα στο 4,7% και στο 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Αύξηση των ηπατικών ενζύμων:* Αυξήσεις των ALT και AST αναφέρθηκαν στο 49% και στο 68% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την ALT και την AST ήταν 4,7% και 3,6%, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της ALT και της AST έλαβε χώρα στο 0,7% και στο 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Υπεργλυκαιμία:* Το εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών παρουσίασαν υπεργλυκαιμία. Υπεργλυκαιμία βαθμού 3 σημειώθηκε στο 6,6% των ασθενών. Για κανέναν ασθενή δεν μειώθηκε η δόση λόγω υπεργλυκαιμίας. 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. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Δανία. **Τοπικός αντιπρόσωπος της Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:** TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε, Τηλ: +30 210 6387800. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/001, 60 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/002, 120 δισκία σε φιάλη. EU/1/18/1264/011, 28 δισκία σε κουτί. EU/1/18/1264/003, 56 δισκία σε κουτί. EU/1/18/1264/004, 112 δισκία σε κουτί. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/005, 7 δισκία σε φιάλη. EU/1/18/1264/006, 30 δισκία σε φιάλη. EU/1/18/1264/007, 7 δισκία σε κουτί. EU/1/18/1264/008, 28 δισκία σε κουτί. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/009, 30 δισκία σε φιάλη. EU/1/18/1264/010, 28 δισκία σε κουτί. Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig: EU/1/18/1264/012, 7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2020. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ. Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΥΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ.

SCEP
Scientific | Cultural Events & Publications
www.scep.gr