

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

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

Organizing - Scientific Committee

C. N. Baxevanis (GR)

V. Georgoulias (GR)

A. Kotsakis (GR)

R. Tsitsilonis (GR)

UZ



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



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

Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Symposium of Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

and 0001

Thurs	day December 2 nd , 2021	
	Welcome address	R. Tsitsilonis (GR)
12:30-14:50	Session: Innate and Adaptive immunity for cancer immunother Chair: E. Stratikos (GR)	ару
	12.30-13.00 Exploiting the role of NK cells in cancer immunotherapy 13.00-13.30 MDSC and immune evasion 13.30-14.00 The role of antigen processing and presentation in	M. Solana (ES) G. Pawelec (DE)
	the immunogenicity of cancer 14.00-14.30 The role of B lymphocytes in solid tumours: opportunities for antibody immunotherapy	E. Stratikos (GR) S. Karagianni (GR)
	14.30-14.50 Q&A	3. Karaylallili (OK)
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 biomarker prostate cancer	s for M. Goulielmaki (GR)
	15.50-16.20 Cancer gene signatures predicting clinical outcomes during Immune checkpoint blockade 16.20-16.50 The emergence role of liquid biopsy in the era of	D. Speiser (DE)
	cancer immunotherapy 16.50-17.10 Q&A	E. Lianidou (GR)
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 18.00-18.30 The introduction of immunotherapy in the treatment of	J.D. Moreno (GR)
	non-melanocyte skin cancers	. Papadopoulos (GR) OFI GENZYME 🍣
	18.30-19.00 Head and neck carcinoma 19.00-19.15 Q&A	A. Psyrri (GR)
19:15-19:55	Keynote lecture: The perspectives of immunotherapy in HRD Chair: A. Kotsakis (GR) Q&A	M. Liontos (GR)
19:55-20:35	Keynote lecture: Exosomes and cancer	T. Whiteside (US)

Chair: A. Kotsakis (GR)

20:35-21:00 Q&A

05

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 (I)

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)

19.50-20.30 Small cell lung cancer D. Ziogas (GR)

20.30-20.40 Q&A

20:40-21:10 Keynote lecture: Abscopal effect and TCR diversity in cancer inhibitors S. Fortis (GR)

Chair: I.S. Pateras (GR)

21.10-21.20 Q&A

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 (CY)

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)

A&Q

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)

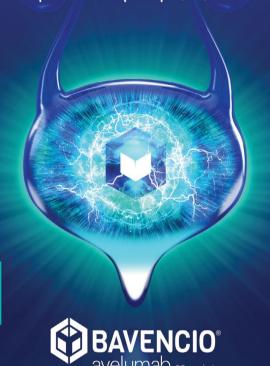
07

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

Όφελος στην Ολική Επιβίωση

του κινδύνου θανάτου

Αύξηση της Ολικής Επιβίωσης κατά 7.5 μήνες¹



ablaΤο 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.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- 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 1^{nc} γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC)¹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ'

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του Βavencio 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 αξιτινίμηη 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 ΑΣΦΑΛΕΙΑΣΙ

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



ΡΕΙΖΕΡ 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_AVERI _00005_03/2021

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

THE THAMBOR REPARRY TO MAPACHERITION TO PRODUCE

THE THAMBOR REPARRY TO MAPACHERITION Το φάριμακο αυτό τελεί μπό αμμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγο

Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy

General info



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 $\underline{www.livetime.gr}$ 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. The number of credits of Continuing Medical Education (CME-CPD) to be administered to the participants will be calculated on the basis of monitoring time.

The event will be awarded

By Hellenic Medical Association (Ph. M.A.) with CME - CPD credits.

Symposium Secretariat



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

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 🗳



18.50-19.20 Latest data on monotherapy in the 1st line of NSCLC

K. Tsapakidis (GR)

sponsored by SANOFI GENZYME 🧳

10









KEYTRUDA®

(pembrolizumab) for Infusion 100mg







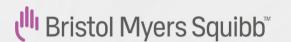
Περαιπέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ΚΕΥΤRUDA®, 24 Ιουνίου 2021 KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.610,63 € (X.T) 2.836,45 € (Λ.T) 2.347,25 € (N.T)



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

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

















13

GR-KEY-00449 1205-20092021-KEY

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΕΥΤRUDA 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 έχαν θοωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του ποργοαμματισμένου κυπαρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύπταρα 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 αναφέροντα στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση <u>Ιχνηλασιμότητα</u> Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και** ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Αξιολόνηση 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 ελαχιστοποιήθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες Σχετιζόμενες με το αγοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέονειες, συμπεριλαμβαγομένων σοβαρών και θαναπιφόρων περιστατικών, έγουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περιστατρικών 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 ανοσο ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβέβαιωθεί 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 κορτικοστεροείδούς και να σύνεχιστεί 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 γρήση κροτικοστεροείδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεγόμενο γρηγήσης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επαγέναρξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελεμταία δόση του ΚΕΥΤRUDA, 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 οποιοδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιοδήποτε 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). Σχετ<u>ιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα</u> 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 νίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και ροιστική διακοπή του σε Βαθμού 3. Βαθμού 4 ή σε υποτορπιάζουσα Βαθμού 2 πγευμονίτιδα (βλ. παράγορφο 4.2). Σχετιζόμενη με το ανοροποιητικό κολίτιδα Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγορφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγγονται για σημεία και σιμιπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορόγρας κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε σιμιβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύνομου 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 κολιτίδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σχετιζόμενη με το ανοαοποιητικό ηπαιτίτδα 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 πα/κα/ημερησίως (σε Βαθμού 2 συμβάματα) και 1-2 πα/κα/ημερησίως (σε Βαθμού ≥ 3 συμβάματα) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη αρβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να νίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Σνετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφοίτιδα Έγει αναφερθεί νεφοίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumah (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγγονται για μεταβολές στη νεφοική λειτομογία και να αποκλείονται άλλες απίες νεφοικής διαλειτομογίας 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 υποθυρεοειδίσμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπαθειών. Ένει αναφερθεί επινεφοιδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. Έχει αγαφερθεί επίσης υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαυβάνουν pembrolizumab. (Βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέννονται για σημεία και συμπτώματα επιγεφοιδιακής ανεπάρκειας και μποφματίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του μποϋποφματισμού) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα ποέπει να νίνεται γορήνηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επιγεφοιδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποφυστίπδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάστασή. 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 ελέγγονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σπμεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει γορήνηση ινσομλίνης 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 θυρερειδούς συμπεριλαμβαγομένων του μποθυρερειδισμού, του μπερθυρερειδισμού και της θυρερειδιτίδας σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε γρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυπάρων (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 ελέχχονται 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 ΤΕΝ, 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 νια τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιενερτικούς αντικαρκινικούς παράνοντες. Άλλες σχεπιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέρνειες Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέρνειες ένουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίπδα, αρθρίπιδα, μυοσίπδα, μυοκαρδίπδα, παγκρεατίπδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοείδωση, εγκεφαλίπδα, μυελίπδα, αγγειίπδα, σκληρυντική χολαγγειτηδα και γαστρίτηδα (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 ΚΕΥΤRUDA, 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 ητικό 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 γορήνησης άδειας κυκλοφορίας αγαφέρθηκε απόρριψη μοσγεύματος συμπαγούς οργάγου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγαστολείς 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 περίππωση 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 μεταμόσγεμσης μπορεί να ένουν αμέπμένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωνή 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. <u>Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν</u> 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 ανωνή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όνκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10 Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης ΚΕΥΝΟΤΕ-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθέραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (ΚΕΥΝΟΤΕ-361). Στην ΚΕΥΝΟΤΕ-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 νια συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η ΚΕΥΝΟΤΕ-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 ΕCOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χήμειοθεραπεία. 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. Χ<u>ρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυπαρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)</u> Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρεπηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μένο, ανταναλώντος τη μονοθεραπεία με αυστατικά (βλ παραγράφους 4.5 και 4.8). Δεν είναι διαθεθειση μια αίχεση σύγκηριο pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασήμέ με χημειοθεραπεία σε σχόταση 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 μικροκυπαρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει ποριγούσενη θεραπεία.

Στην ΚΕΥΝΟΤΕ-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 ανωνή με pembrolizumab. θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσογή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). Χρήση του pembrolizumab για αγωνή 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 έπιλογών (μονοθεραπεία με pombrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυπάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). <u>Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα</u> Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενέργειων 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 ανωνή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των γεφρών (RCC) Έγουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συγγότητες 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 axittinib). Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC) Στην ΚΕΥΝΟΤΕ-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 γρησιμοποιείται με προσογή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθαγού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγορφο 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 λειτομογικόπητας κατά FCOG ≥ 2 (εξαιρομμένων τομ καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίπδας Β ή ηπατίπδας 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), ΑLT. AST > 2.5 x το ανώτερο ωμαιολογικό όριο (ΠΙΝ) με απομαία ππατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επιομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με αρβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ΚΕΥΤRUDA 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 ΚΕΥΤRUDA 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 ΚΕΥΤRUDA. 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 ενεονειών μποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιστρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεονειών» παρακάτω). Η ασφάλεια του pembrilizumab, ως μονθέραπεία, έχει αξιολογηθεί το κλινικές μέλετε, σε 6.185 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυπαρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθηλίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυπτάρων (HNSCC) ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg BΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg BΣ 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 οισοφάνου που λάμβαναν 200 mg. 2 mg/kg BΣ ή 10 mg/kg BΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συγγότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2 βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέρνειες 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 %), υποθυρεοείδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (28 %) ναμτία (28 %), αμερμένη ΑΙΤ (27 %), αμερμένη ΑST (26 %), διαφώνία (25 %), δύνας (21 %) και διακοιλιότητα (21 %). Οι συγγότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεονεμών Βαθιών 3-5 όταν 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 συχνότητα, Οι συχνότητα, Οι συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/10), όχι συχνές (≥ 1/10,000 έως < 1/10), οχι συχνές (≥ 1/10,000 έως < 1/10,000), σπάνιες (≥ 1/10,000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000), συχνές (≥ 1/1 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 pembrolizumah

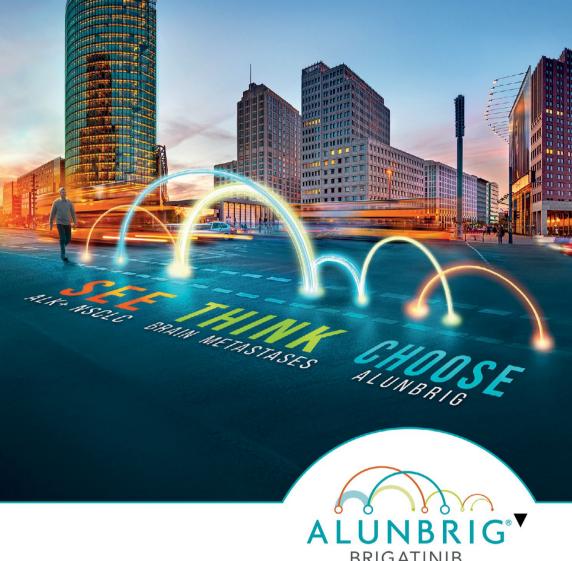
	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές		πνευμονία	
Συχνές	πνευμονία		πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμ	φικού συστήματος		
Πολύ Συχνές	αναιμία	αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	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 λεμφοϊστιοκυπάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήμα	τος		
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδρασηα	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	υπερθυρεοειδισμόςδ	υποφυσίτιδα ^ς , θυρεοειδίτιδα ^ν , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^ε
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^ε , υποφυσίτιδα ^ζ	υποφυσίτιδα ^τ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^ε , θυρεοειδίτιδα ^γ	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψ	Ψης		
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υπονατριαιαμία, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία	υπασβεστιαιμία	υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαιμία
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1η	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 ¹ , μυελίτιδα ^κ , μυασθενικό σύνδρομο ¹ , 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 ^τ (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°, υπέρταση	
Σπάνιες	αγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήμα	τος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα"	πνευμονίτιδα"	πνευμονίτιδα"
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	κολίτιδασ, ξηροστομία	κολίτιδασ, ξηροστομία, γαστρίτιδα	κολίτιδασ, ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^τ , γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση ^υ	παγκρεατίτιδατ, γαστρεντερική εξέλκωσηυ	παγκρεατίτιδα⁺, γαστρεντερική εξέλκωση⊍
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρ	ιων		
Συχνές		ηπατίτιδα ^φ	ηπατίτιδα ^φ
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ^φ		
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόρ	ριου ιστού		
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^χ , κνησμός ^ψ	εξάνθημα ^χ , αλωπεκία, κνησμός ^ψ	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^χ , κνησμός ^ψ
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις∞, ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, λεύκη∞, έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις», ξηροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις», δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση ^{αβ} , βλατίδα,		
	αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, λεύκη ^{αι} , έκζεμα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση	αλλαγή χρώματος τριχών, λειχηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞
Σπάνιες	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens	φωριαση, κευκη, εκξεμα, σερματιτίσα ομοιαζούσα με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών	αλλαγή χρώματος τριχών, λειχηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{οα}
Σπάνιες Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματ	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζωδές ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος", αρθραλγία	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{το} ι, αρθραλγία	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσσκελετικός πόνος ^{σι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματ	αλλαγή χρώματος τριχών Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα ιος και του συνδετικού ιστού	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσακελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσατικόσ ^{αδ} , αρθριτιδα ^α , τενοντοθηκίπιδα ^α .
Διαταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζωδές ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος", αρθραλγία	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{το} ι, αρθραλγία	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσσκελετικός πόνος ^{σι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές	αλλανή χρώματος τριχών Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οξώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος™, αρθραλγία πόνος των άκρων, μυοσίπδα™, αρθρίπιδα™	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^α ν, αρθραλγία μυσατιπάσ ^α ν, πόνος των άκρων, αρθρίπιδα ^{ακ}	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσακελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσατικόσ ^{αδ} , αρθριτιδα ^α , τενοντοθηκίπιδα ^α .
Διαταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές	αλλανή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^α , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίπδα ^{αι} , αρθρίπδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{κι} σύνδρομο Sjogren	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^ω , αρθραλγία μυσάτιδα ^ω , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^ω τενοντοθηκίπδα ^κ .	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσακελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσατικόσ ^{αδ} , αρθριτιδα ^α , τενοντοθηκίπιδα ^α .
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	αλλανή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^α , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίπδα ^{αι} , αρθρίπδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{κι} σύνδρομο Sjogren	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^ω , αρθραλγία μυσάτιδα ^ω , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^ω τενοντοθηκίπδα ^κ .	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞ μυσακελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσατικόσ ^{αδ} , αρθριτιδα ^α , τενοντοθηκίπιδα ^α .
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό	αλλανή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^α , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίπδα ^{αι} , αρθρίπδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{κι} σύνδρομο Sjogren	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{τω} , αρθραλγία μυσατίτδα ^{τδ} , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^{τα} τενοντοθηκίπιδα ^{τζ} σύνδρομο Sjogren	<u>βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞</u> μυσακελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσοιτίδα ^{το} , αρθρίτιδα ^{το} , τενοντοθηκίτιδα ^{το} , σύνδρομο Sjogren
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Οχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεψρών και των ουροφό Συχνές	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσοπίδα ^{αι} , αρθρίπιδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{αι} σύνδρομο Sjogren μον σδών νεφρίπδα ^{αι}	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{τω} , αρθραλγία μυσόπιδα ^{τώ} , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^{τω} τενοντοθηκίπδα ^{τά} . αύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη	<u>βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞</u> μυσακελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσοιτίδα ^{το} , αρθρίτιδα ^{το} , τενοντοθηκίτιδα ^{το} , σύνδρομο Sjogren
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Οχι συχνές Σπάνιες Διαταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Όχι συχνές	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσοπίδα ^{αι} , αρθρίπιδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{αι} σύνδρομο Sjogren μον σδών νεφρίπδα ^{αι}	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{τω} , αρθραλγία μυσόπιδα ^{τώ} , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^{τω} τενοντοθηκίπδα ^{τά} . αύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη	<u>βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη∞</u> μυσακελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσοιτίδα ^{το} , αρθρίτιδα ^{το} , τενοντοθηκίτιδα ^{το} , σύνδρομο Sjogren
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Όχι συχνές Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της ο	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^{κα} , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίπδα ^{κα} , αρθρίπδα ^{κα} εινοντοθηκίπδα ^{κα} σύνδρομο Sjogren μουν οδών νεφρίπδα ^{κα} σύνδρομο δού χρήγησης	με σκιμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσσκελετικός πόνος των άκρων, αρθρίπιδα ^{σε} τενοντοθηκίπιδα ^{σε} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη νεφρίπιδα ^{σε}	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{οο} μυσκελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσσίηδα ^{οι} , αρθρίηιδα ^{οι} , τενοντοθηκίηιδα ^{οι} , σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίηιδα ^{οι}
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Οχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Οχι συχνές Γενικές δισταραχές και καταστάσεις της ο Πολύ συχνές	αλλανή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, ζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^α , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίτοδα ^α , αρθρίτιδα ^α τενοντοθηκίτιδα ^κ σύνδρομο Siggren ρων σδών νεφριτίδα ^{αι} δού χρήγησης κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^{αι} , πυρεξία	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{τω} , αρθραλγία μυσατίτδα ^{τδ} , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^{τα} τενοντοθηκίπδα ^{τζ} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη νεφρίπδα ^{τσ} κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα ^{τβ}	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{οο} μυσικελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσιτίδα ^{τδ} , αρθρίτιδα ^{τδ} , τενοντοθηκίτιδα ^{τζ} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^{τσ}
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Οχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Οχι συχνές Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της ο Πολύ συχνές Συχνές	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^α , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσσίπδα ^α , αρθρίπδα ^α ενοντοθηκίπδα ^α σύνδρομο Sjogren ρων οδών νεφρίπδα ^{αι} νεφρίπδα ^{αι} δού χρήγησης κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^{αι} , πυρεξία γριππώδης συνδρομή, ρίγη	με ακμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος ^{τω} , αρθραλγία μυσατίτδα ^{τδ} , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^{τα} τενοντοθηκίπδα ^{τζ} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη νεφρίπδα ^{τσ} κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα ^{τβ}	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{οο} μυσικελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσιτίδα ^{τδ} , αρθρίτιδα ^{τδ} , τενοντοθηκίτιδα ^{τζ} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^{τσ}
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Οχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Οχι συχνές Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της ο Πολύ συχνές Συχνές Παρακλινικές εξετάσεις	αλλαγή χρώματος τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού ιστού μυσσκελετικός πόνος ^{6κ} , αρθραλγία πόνος των άκρων, μυσαίποσ ^{6κ} , αρθρίπιδα ^{6κ} τενοντοθηκίπδα ^{6κ} σύνδρομο Sjogren ρων οδών νεφρίπιδα ^{6κ} κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^{6κ} , πυρεξία γριππώδης συνδρομή, ρίγη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, σμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, σμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, συσημένη, λοκρυφβνή σίματος ο αυξημένη, συσημένη, νοκρευφβνή σίματος αυξημένη, συσημένη, νοκρευφβνή σίματος συξημένης συσημένη, νοκρευφβνή σίματος συξημένης	με σκιμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος αν, αρθραλγία μυσατίπδα πόνος των άκρων, αρθρίπδα τενοντοθηκίπδα το αύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη νεφρίπδα το κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα το γριππώδης συνδρομή, ρίγη	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{οο} μυσσκελετικός πόνος ^{οι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσσίτιδα ^{οι} , αρθρίτιδα ^{οι} , τενοντοθηκίτιδα ^{οι} , σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^{οι} κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία οίδημα ^{οι} , γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, συτημένη, αυξημένη, αυξημένη αυξημ
Δισταραχές του μυσσκελετικού συστήματ Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Δισταραχές των νεφρών και των ουροφό Συχνές Όχι συχνές Γενικές δισταραχές και καταστάσεις της ο Πολύ συχνές Συχνές Πολύ συχνές Παρακλινικές εξετάσεις	αλλαγή χρώματας τριχών τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα τος και του συνδετικού απού μυσσκελετικός πόνος ^{αι} , αρθραλγία πόνος τον άκρων, μυσοίπιδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{αι} τενοντοθηκίπδα ^{αι} σύνδρομο Sjogren με το	με σκιμή, βλατίδα, λειχηνοειδής κεράτωση αλλαγή χρώματος τριχών μυσακελετικός πόνος "α, αρθραλγία μυσατίπδα", πόνος των άκρων, αρθρίπδα" τενοντοθηκίπδα". σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη νεφρίπδα" κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα" γριππώδης συνδρομή, ρίγη κρεατινίνη αίματος αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερασξεσπαιμία, αμινοτρανσφεράση τίματος λαάνιής αυξήμένη, αλκαλική φωσφατάση σίματος	βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^{σο} μυσακελετικός πόνος ^{σι} , αρθραλγία, πόνος των άκρων μυσατίδα ^{σι} , αρθρίπιδα ^{σι} , τενοντοθηκίπιδα ^{σι} σύνδρομο Sjogren οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίπιδα ^{σι} κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία οίδημα ^{σι} , γριππιώδης συνδρομή, ρίγη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ανεκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ανεκαλική ανε

*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. ΤΜε 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 κυπαροκινών), 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. ραγοειδιτίδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα), ξ. μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα), ο. αγγειτίτδα (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 επανόμενη 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 ηπατίπδα), χ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδος, εξάνθημα κηλιδώδος, εξάνθημα κηλιδώδος και δεία ηπατίπδα), χ. εξάνθημα βυλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδος και δεία ηπατίπδα) και δεία ηπατίπδα και δεία ηπατίπδα) και δεία ηπατίπδα και δεία ηματίπδα και δεία ηματίπδα και δεία ηματίπδα και δεία ηπατίπδα και δεία ηπατίπδα και δεία η δεία η δεία ηματίπδα και δεία η δεία ηματίπδα και δεία η δε 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, αποφολίδωτικί δερματίπιδα, ψωριασόμορφη δερματίπδα, 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, υπογρωματισμός δέρματος και υπογρωματισμός βλεφάρων), αβ, λειγηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειγήνας και σκληρυντικός λειγήνας), αν, μυοσκελετικός πόγος (μυοσκελετική δυσαγεξία

οσωμαλνία μυρακελετική δυακαμμεία μυρακελετικής πόγος του θώρακα και ραιβόκραγο) αδ μυραίτιδα (μυραγία μυραίτιδα ορυματική πολυμμαλνία και ραιβόκραγο) αξ (οίδημα άρθοωσης, πολυαρθοίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης), αζ. τενοντοθηκίτιδα (τενοντήτιδα, υμενίτιδα και άλνος τένοντα), απ. νεφοίτιδα (αυτοάνοση νεφοίτιδα, διάμεση νεφοίτιδα των ομοφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία γεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα λαι 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) Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενερνειών 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. Σχεπιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4) Σχεπιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίπδα Ευφανίστικε 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 χρόγος έως την πρώτη εμφάγιση της πγευμονίτηδας ήταν 3.5 μήνες (εύρος 2 ήμερες 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 πνευμονίπδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 117 (1,9 %) ασθενείς. Η πνευμονίπδα υποχώρησε σε 166 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίπδα 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 ΚΕΥΝΟΤΕ-087 (n=210) και στην ΚΕΥΝΟΤΕ-204 (n=148) αντίστοιχα. Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίπιδα κμανιστηκε 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 αντίστοινα, 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 οδήνησε σε διακοπή της ανωγής του pembrolizumab σε 34 (0.5 %) ασθενείς. Η κολίπδα 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 ηπαιτίτιδα Ηπαιτίτιδα 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 νεφρίπιδα 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 γεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 10 (0.2 %) ασθενείς. Η γεφρίτιδα υπογώρησε 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. Υποφυστιδα 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 Υπερθυρεσείδισμος εμφαγίστηκε 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 επιπεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 53,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1 %) διέκοψαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υπογώρησε σε 171 (24.5 %) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 17 %, με Βαθμό σοβαρότητας 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 συγδυασμό 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 ΤΕΝ, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) Από τους 14 ασθενείς στην ΚΕΥΝΟΤΕ-013 που ποργώρησαν σε αλλογεγή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθεγείς αγαφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθεγή αγαφέρθηκε γρόγια GVHD, και ία από τις οποίες δεγ ήταν θαγατηφόρα. Αύρ ασθενείς παρομαίασαν φλεβοσποφορικτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρομαίασε το σύνδρομο εμφύτεμσης μετά τη μεταμόσνεμση. Από τομς 32 ασθενείς στην ΚΕΥΝΟΤΕ-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 εμφύτεύσης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην ΚΕΥΝΟΤΕ-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. Α<u>υξημένα ηπατικά ένζυμα κατά</u> το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την ποώτη εμφάνιση της αμεριένης ΑΙ Τόταν 2.3 μήνες (είμος: 7 ημέρες έμε 19.8 μήνες). Σε ασθενείς με ΑΙ Τ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (UI N) (Βαθμοί 2.4 η=116) η ΑΙ Τμπογώρησε σε Βαθμοίες 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ΑLΤ, 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 ΑLT> 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. Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,3 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,0 % με αυξημένη Ανικόζη, 3,1 % με αυξημένη ΑST, 3,0 % με αυξημένη ΑLΤ, 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 αμξημένη γολερμθοίνη 16% με μεμωμένη λεμκωματίνη 15% με μεμωμένο ασθέστιο 15% με αμξημένη κοεστινίνη 09% με μεμωμένα λεμκοκύττασα 07% με αμξημένο μαγνήσιο 06% με μεμωμένη νλικόζη 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 ΑST, 3,8 % με αυξημένο κάλιο, 3,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 3,6 % με αυξημένη Α.Ι.Τ, 3,1 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,0 % με μειωμένη λευκωματίνη, 2,2 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση 1,2 % με αυζημένη χολερυθρίνη, 0,8 % με μειωμένη γλυκόζη και 0,4 % με αυζημένο 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 ΑLT, 13,2 % με αυξημένη ΑST, 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 χολερυθρίνη, 2.1 % με αυξημένη αμοσφαιρίνη, 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. Ανοσογονικότητα 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 Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης Ι/ΙΙ ΚΕΎΝΟΤΕ-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodakin (cHL) (n=22) συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν νενικά παρόμοιο με εκείνο που παραπρήθηκε 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 6), 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. 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 επαγνελματίες υνείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθαγολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Ορνανισμό Φαρμάκων. Μεσονείων 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 Ηααιτοπ, Ολλανδία 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕU/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 ιστρική 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, Αγίοι 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»**



BRIGATINIB

180mg | 90mg | 30mg

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 «KITPINH KAPTA»

Συσκευασία

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 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)

Ενδεικτική Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή Λιανική Τιμή 3.703 € 2.277 €

3.703 €

2.751 € 948 € 4.453€

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.





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.

Αυστιθύμητος Βαρύτητα*

ONOMAΣΙΑΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΌΝΤΟΣ: Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Alunbrig 90 ma επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. Alunbria 180 ma επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ** ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: <u>Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:</u> Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μπριγκατινίμπης. <u>Έκδοχο με γνωστή δράση:</u> Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης. <u>Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:</u> Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg μπριγκατινίμπης. <u>Έκδοχο με γνωστή δράση:</u> 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 (ΑLΚ) 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 ΑΕΚ 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 ΑLΚ ΜΜΚΠ πρέπει να είναι γνωστή πριν την έναρξη της θεραπείας με το Alunbrig. Για την επιλογή των ασθενών με θετικό στην ΑLK ΜΜΚΠ είναι απαραίτητη μια επικυρωμένη δοκιμασία ΑLK (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία για θετικό στην ΑLΚ ΜΜΚΠ πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με καταδεδειγμένη επάρκεια στη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται. <u>Δοσολογία</u>: 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 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

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)/ πνευμονίτιδα	Βαθμού 1	 Εάν προκύφει συμβάν κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπείας τως την επισφορφό στην κατόστοια γυαφορά, κατόπιν να σιακεχατεί απο ίδιο επίπεδο δόσης και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΑΙ/Ιπνευμονίτηδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρς της θεραπείας το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επισφορφό στην κατόστοια γυαφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν η ΑΙ/Ιπνευμονίτηδα επισκεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 2	- Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Αιμπότις πρέπει να διακαπεί έως την επισκορφό στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέδως χομπλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και να μην συξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτηδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Αlumbrig πρέπει να διακοπεί έως την επισκυφορά στην κατάσταση αναφοράς. Το Αlumbrig πρέπει αν συνεχιστεί στο αμέσως χωμηλότερο επίπεδο δόσης όπως, περιγράφεται στον Πίνακα 1. - Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επισκεμφανιστεί, το Alumbrig πρέπει να διακοπεί μόνημα.
	Βαθμού 3 ή 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπέρταση	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≥ 160 mmllg ή ΔΑΠ ≥ 100 mmllg , Δάκεξη ιστρικής πορέμβοσης, περισούτερα του ενός αντυπερτασικά φαρμακευτικά προίνατ η ένδεεξη αντατικότερης θεραπείας από την προηγουμένως εκφαρμοζόμενη θεραπείο) Υπέρταση βαθμού 4 (επιπτάσεις απελητικές για τη ζωής, ένδεεξη εκθευσμος ιστισικής ζωής, ένδεεξη εκθευσμος ιστισικής	-Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρτοση έχει επονέθει σε βαθμό ≤ 1 CΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στην ίδια όδοη Εάν η υπέρταση βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επονέλθει σε βαθμό ≤ 1 και κατόπιν να συνεχαιτεί στο σμέσως χαιμήλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επονέλθει σε βαθμό ≤ 1 CΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στο και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στο και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στο και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στο και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχαιτεί στο
	παρέμβασης)	και τωτι < 30 mm/s) και καιούστα ο συνεχοιεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδ όσης σύμφωνα με τον Πίκακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. • Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
ечергек (Карбакф олукіпта уширатерт тым 60 bpm)	Συμπτωματική βραδυκαρδία Βραδυκαρδία με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδειές επείγουσας παρέμβασης	-Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε αυμπτωματική βραδινικοβοία ή σε καρδιακή συχνότη πρειμίας 60 bpm ή υψηλότερη Κάν ένα ανηχοινούμενο φαιρμακευτικό προϊόν το οποίο έναι γιναστό ότι προκαλεί βραδινικοβοία αναγνωριστεί και διακοπεί ή η δόση του προσαρμοστε το Alunbrig πρέπει να συνεχοιτεί στην δία δόση, μετά την επαναφορά σε αυμπτωματική βραδινικοβοία ή σε καρδιακή συχνότητα πρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη Κάν κάποιο συχχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έναι γιναστό ότι προκαλεί βραδινικοβοία δεν αναγνωριστεί ή εάν τα συμβάλλοντα στη βραδινικοβοία συχγορηγούμενα φάρμακα δεν διακοπούν ή η δόση τους δεν τροιποιοιήθει, το Alunbrig πρέπει να συνεχοι στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πλοιασ 1, μετά την επαναφορά σε συμπτωματική βραδινικοβοία ή σε καρδιακή συχνότητα πρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη Κάν ένα συμβάλλον στη βραδινικοβοία συχχορηγούμεν φαρμοικευτικό προϊόν ανοικρική το Αλιακοπεί ή προσομροπετί η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχοιτεί του αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης του Αλιακοπεί ή προσομροπετί η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχοιτεί του αμέσως χαμηλότερο επίπεδο
		ούμφωνα με τον Πίνανα Τ, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδικαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 βριπ ή υφηλότερη, με συχνή παρακολοιδήρη όπως ενδείκουται κόινικό. - Το Alunbrig πρείτει να διακοπεί μόνιμα, εάν δεν αναγνωριστεί συμβάλλον στη βραδικαρδία συχορηγούμενο φαρμακοτικό προϊόν. - Σε περίπτωση επανεμφάνισης, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Αύξηση της CPK	Αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 $(>5,0 \times ULN)$ με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2	- Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά ας σιάξηση της CPK βοθμού ≤ 1 (≤ 2,5 × U.Ν) ή στο επίπεδα αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση, - Έσν η σιάξηση της CPK βοθμού 3 ή 4 επανεμφανιστεί μι μιαλήν ή α δάναυμία βοθμού 2 - 2 το Alunbrig πρέπει διακοπεί έως ότου επανέλθει σιάξηση της CPK βοθμού ≤ 1 (≤ 2,5 × U.Ν) ή γίνει επαναφορά της τον επίπεδο αναφοράς. Κατόπικη, πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίλοκα 1.
Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης	Αύξηση της λυπόσης ή της αμυλάσης βαθμού 3 (> 2,0 × ULN)	•Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 × U.W) ή στο επίπεδο αναφοράς κι απόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. •Εάν η αύξηση της λιπάσης ή της αμπλόσης βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά κε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 × U.W) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσιας 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 ολανινικής αμινοτρανοφεράσης (ΑΙΤ) είτε της ασπαρτικής αμινοτρανοφεράσης (ΑST) βαθμού \geq 3 (> 5,0 × ULN) με χολερυθρίνη \leq 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 ΑΙΤ ή της ΑSΤ βαθμού $\ge 2 (> 3 \times \text{ULN})$ με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ 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 υπεργλυκαμικού ελέγχου με τη βελιτιστη ιστρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαμικού ελέγχου. Μετά τη επανιαγραφό, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμένως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνοκα 1 είτε να διακοπεί μύνημα.
		•Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	 Το Alumbrig πρέπει να διακοπεί έως την εποναφορά στο επίπεδο ανόρης, και κατόπιν να συκεχοτεί στο ίδω επίπεδο δόσης. Εάν το συμβάν βόβμο 3 επανεμρανιατέ, το Alumbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο σινοροράς και κατόπτι να συνεχοτεί στο αμέσως χαιμηδείερο επίπεδο δόσης ούμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 4	 Το Alumbrig πρέπει να διακοπεί έλας την εποναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχατεί στο σμέσως χαμηλύτερο επίπεδο δόσης ούμφωνα με τον Πίνακα τ. Εάν το συμβάν βοθμού 4 επονεμφονιστές το Alumbrig πρέπει να διακοπεί έλας την παναφορά στο επίπεδο οναφοράς και κατόπη να συνεχατεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ούμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μένυμα.

Bpm = οφύξεις 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 δυαλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμονή της δόσης του Alunbria σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυαλειτουργία (κατηγορία Α κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β 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 ουθμός σπειοαματικής διήθησης (eGFR) > 30 ml/min). Για ασθενείς με βαριά γεφοική δυαλειτομογία (eGFR < 30 ml/ min) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 ma μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 90 ma 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 Alunhria σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. <u>Τρόπος χορήγησης:</u> 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 ενέρνειες από τους πνεύμονες: Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Alunbria, ενδένεται να παρομαιαστούν 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 μπογώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης. Η μεναλύτερη ηλικία και το συντομότερο διάστημα (μικρότερο των 7 ημερών) μεταξύ της τελευταίας δόσης κριζοτινίμπης και της πρώτης δόσης του Alunbria συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο ποσοστό αυτών των πνευμονικών ανεπιθύμητων ενερνειών. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Alunbria. Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ ή επαγόμενης από φάρμακα πνευμονίτιδας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες. Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν πνευμονίτιδα αρνότερα κατά τη θεραπεία με το Alunbria. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται νια νέα ή επιδεινούμενα αναπνεματικά αμμπτώματα (π.ν. δύσπνοια. Βάνα κλπ.), ειδικά την ποώτη εβδομάδα θεραπείας. Τυνόν 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 ανάλονα (βλ. παράνραφο 4.2). Υπέρταση: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbria έχει παρουσιαστεί υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbria, 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 Αξιμηθρία 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). <u>Βραδυκαρδία:</u> 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 αξιολονηθούν τυχόν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Μετά την επαναφορά, η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλονα (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 ενέρνειες 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). <u>Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK);</u> 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 Alunbria. Με βάση τη Βαρύτητα της αύξησης της CPK και το αν συσχετίζεται με μυαλνία ή αδυναμία, η θεραπεία με το Alunbria 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 Alunbria, 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). <u>Ηπατοτοξικότητα:</u> Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ασπαρτικής αμινοτρανοφεράσης, αλανινικής αμινοτρανοφεράσης) και χολερυθρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία, δια

συμπεριλαμβανομένης της ΑST, της ΑLT 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 Alunbria ένουν παρουσμαστεί αυξήσεις της γλυκόζης του ορού. Η γλυκόζη ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbria και να παρακολουθείται περιοδικά στη συνέχεια. Η αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει ή να βελτιστοποιείται όπως απαιτείται. Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπερνλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbria πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεγόμενο μείωσης της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή το Alunbrig μπορεί να διακοπεί μόνιμα. <u>Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:</u> 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 ισγυρού αναστολέα του CYP3A, το Alunbria πρέπει να συνεγιστεί 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). <u>Γονιμότητα:</u> Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στις νυναίκες που βρίσκονται σε αναπαρανωνική ηλικία να γρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbria και νια τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδοες με γυναίκες συντρόφους που βρίσκονται σε αναπαραγώνική ηλικία πρέπει να δίνεται η αυμβουλή 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). <u>Λακτόζη:</u> Το Alunbrig περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαποροόφηση γλυκόζης-ναλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ανεπιθύμητες **ενέργειες:** <u>Περίληψη του προφίλ ασφάλειας</u>. 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 ΑLT, αυξημένη αμυλάση, αναιμία, ναυτία, κόπωση, υποφωσφοραιμία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, βήχας, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, εξάνθημα, αμξημένη ΑΡΤΤ, μυαλνία, κεφαλαλνία, μπέρταση, μειωμένος αριθμός λευκών αμμοσφαιρίων. δύσπνοια και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbria στο συνιστώμενο δοσολονικό 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 Alunbria στο συνιστώμενο δοσολονικό σχήμα στο πλαίσιο τριών κλινικών δοκιμών: μιας δοκιμής φάσης 3 (ALTA 1L) σε ασθενείς με προχωρημένο, θετικό στην ΑLΚ ΜΜΚΠ που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK (Ν = 136), μιας δοκιμής φάσης 2 (ΑLΤΑ) σε ασθενείς με θετικό στην ΑLΚ ΜΜΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbria και είναν προηνουμένως 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 κατηνορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα. Οι κατηνορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές (≥ 1/10), συγγές ($\geq 1/100$ έως < 1/10) και όγι συγγές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100). Εντός κάθε ομάδας συγγότητας, 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 ΑΡΤΤ, Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων
	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Αυξημένη ΑΡΤΤ Αναιμία
	Όχι συχνές		Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία, Υπερινοουλιναιμία ^ν , Υποφωσφοραιμία, Υπομαγνησιαιμία, Υπεραοβεστιαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη	
	Συχνές		υποφωσφοραιμία, Υπεργλυκαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ⁶ , Περιφερική νευροπάθεια ^ε , Ζάλη	
συστήματος	Συχνές	Δυσλειτουργία της μνήμης, Δυσγευσία	Κεφαλαλγία ⁶ , Περιφερική νευροπάθεια ^ε
	Όχι συχνές		Ζάλη
Οφθαλμικές	Πολύ συχνές	Οπτική διαταραχή ^{στ}	
διαταραχές	Συχνές		Οπτική διαταραχή ^{στ}
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία ^ς , Παρατεταμένο QΤ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ταχυκαρδία ^η , Αίσθημα παλμών	Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές		Βραδυκαρδία ^ζ
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση [®]	Υπέρταση [®]

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες [†] όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 -4
Διαταραχές του	Πολύ συχνές	Βήχας, Δύσπνοια	
αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Πνευμονίπδα ^{ια}	Πνευμονίτιδα°, Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση, Διάρροια, Αυξημένη αμυλάση, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακός πόνος [®] , Δυσκοιλιότητα, Στοματίτιδα ^φ	Αυξημένη λιπάση
	Συχνές	Ξηροστομία, Δυσπεψία, Μετεωρισμός	Αυξημένη αμυλάση, Ναυτία, Κοιλιακός πόνος [©] , Διάρροια
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	Έμετος, Στοματίτιδα ^ν , Δυσπεψία, Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST, Αυξημένη ALT, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	
χοληφόρων	Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, Υπερχαλερυθριναιμία	Αυξημένη ΑΙΤ, Αυξημένη ΑST, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
	Όχι συχνές		Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^{ιδ} , Κνησμός⁴	
δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ξηροδερμία, Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Εξάνθημα ⁶ , Αντίδραση φωτοευαισθησίας
	Όχι συχνές		Ξηροδερμία, Κνησμόςιε
Διαταραχές του μυοσκελετικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη CPK αίματος, Μυαλγία ^{ωτ} , Αρθραλγία	Αυξημένη СРΚ αίματος
συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετική δυσκαμψία	
	Όχι συχνές		Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Μυαλγία ^{ιετ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
Γενικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κόπωση ^ν , Οίδημα ^η , Πυρεξία	
και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Δυσφορία στον θώρακα, Άλγος	Κόπωση ^κ
	Όχι συχνές		Πυρεξία, Οίδημα ^η , Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη ^θ , Μειωμένο σωματικό βάρους	
	Όχι συχνές		Μειωμένο σωματικό βάρους

*Οι συχνότητες των όρων των ΑΕ 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.

«Περιλαμβάνει τις άτυπη πνευμονία, πνευμονία, πνευμονία από ειορόφήση, πνευμονία από κρυπτόκοκκο, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ισγενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονική λοίμωξη

^β Περιλαμβάνει συμβάντα βαθμού 5

γ Ο βαθμός δεν εφαρμόζεται

δΠεριλαμβάνει τις κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα, δυσανεξία κεφαλής, ημικρανία, κεφαλαλγία από τάση

⁴ Περιλαμβάνει: παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσαισθησία, υπεραισθησία, υποισθησία, γευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροποξικότητα, περιφερική κινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, αίσθηση ενκαύματος. μεθεοπητική νευραλγία

Περιλαμβάνει τις μεταβολές της αντίληψης βάθους του οπτικού πεδίου, καταρράκτη, επίκτητη αχρωματοψία, διπλωπία, γλαύκωμα, αυθημένη ενδοφθάλμια πίεση, οίδημα της αχράς κηλίδας, φωτοφοβία, φωτοφία, οίδημα αμφιβληστροείδη, όραση θαμπή, μειωμένη οπτική οξύτητης. Ελλεμμα στα οπτικά πεδία, βλάβη της όρασης, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, της όρασης.

ζ Περιλαμβάνει τις: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία

"Περιλαμβάνει τις: φλεβοκομβική ταχικαρδία, ταχικαρδία, κολπική ταχικαρδία, αυξημένη καρδιακή συχνότητα^κ Περιλαμβάνει τις: αυξημένη ορτηριακή πίεση, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, συστολική υπέρταση «Περιλαμβάνει τις: δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση

«Περιλαμβάνει τις: διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα

 Περιλαμβάνει τις κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, επιγαστρική δυσφορία

«Περιλαμβάνει τις αφθώδη στοματίτιδα, στοματίτιδα, αφθώδες έλκος, εξέλκωση του στόματος, φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου

«Περιλαμβάνει τις δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα και εξάνθημα και εξάνθημα και εξάνθημα και εξάνθημα και εξάνθημα εξάνθημα δερματίτιδα δερματίτιδα δερματίτιδα στό εποφή, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα διαδιώδες, κνίδιουπ, φαρμοκευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα διαδιώσες κνίδιουπ, φαρμοκευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα και εξάνθημα διαδιώσες κνίδιουπ και εξάνθημα διαδιώσες κνίδιουπ και εξάνθημα και εξάνθημα διαδιώσει το εξάνθημα διαδιώσει το εξάνθημα διαδιώσει το εξάνθημα διαδιώσει εξάνθημα διαδιώσει το εξάνθημα διαδιώσει το

«Περιλαμβάνει κνησιμό, αλλεργικό κνησιμό, γενικευμένο κνησιμό, κνησιμό γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπικό κνησιμό «Περιλαμβάνει τις: μυσοκελετικό πόνο, μυαλγία, μυϊκούς οπασιμούς, μυϊκό οφίξιμο, μυϊκές δεσμιδώσεις,

μυοσκελετική δυσανεξία «Περιλαμβάνει τις: εξασθένιση, κόπωση

«Περιλαμβάνει τις οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, περικνγχικό οίδημα, πρησμένο πρόσωπο, γενικευμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση, αγγειοοίδημα, οίδημα χειλιών, περικογχικό οίδημα, δερματικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου

⁶ Περιλαμβάνει τις: χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υπερχολερυθριναιμία

ασθενών παρουσίασαν ΔΠ/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού νωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 8 ημερών), με ΔΠ/ πνευμονίτιδα βαθμού 3-4 στο 2.2% των ασθενών. Λεν υπήργαν περιστατικά θανατηφόρου ΔΠ/πνευμονίτιδας. Επιπλέον, 3.7% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία. Στην ΑLTA, 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 ενέρνειες βαθμού 3-4 και 1 ασθενής (0,5%) είχε θανατηφόρο πνευμονία. Μετά από πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1—2, είτε η θεοαπεία με το Alunbria 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 ΑΙΤΑ παρομαίασαν πνεμμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία, με 2 ασθενείς να έγουν πνεμμονίτιδα 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 έγουν υπέρταση Βαθμού 3. Μείωση της δόσης λόνω υπέρτασης έλαβε γώρα στο 1.5% στο αγήμα 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 Alunbriq στο σχήμα των 180 mg. Καρδιακές συχνότητες μικρότερες από 50 σφύξεις το λεπτό (bpm) αναιφέρθηκαν στο 8.4% των ασθενών στο αγόμα των 180 mg (βλ. παραγράφομε 4.2 και 4.4). Οπτική διαταραγή: Ανεπιθύμητες ενέργειες οπτικής διαταραγής 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 <u>νευροπάθεια:</u> 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 ΑLΤΑ 1L και στην ΑLΤΑ, αυξήσεις της CPK αναικόθηκαν στο 6496 των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Aluphria στο σχήμα των 180 ma. 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 mq (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). <u>Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων</u>; Αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης αναφέρθηκαν στο 47% και στο 54% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunhria στο ανήμα των 180 ma, 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, αντίστοιγα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Αύξηση των ππατικών ενζύμων: Αμξήσεις των ΑΙΤ και ΑΣΤ 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 ΑLΤ και την ΑST ήταν 4,7% και 3,6%, αντίστοιγα. Μείωση της δόσης λόνω αύξησης της ΑLT και της ΑST έλαβε γώρα 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. <u>Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων</u> 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 πιθαγολογούμενες ανεπιθύμητες εγέργειες 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.cv/phs. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Takeda Pharma A/S. Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Δανία. Τοπικός αντιπρόσωπος της Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα: ΤΑΚΕΝΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Τηλ: +30. 210. 6387800. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Alunhrig 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. <u>Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:</u> EU/1/18/1264/005, 7 δισκία σε φιάλη. ΕU/1/18/1264/006, 30 δισκία σε φιάλη. ΕU/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 ΑΝΑΘΕΟΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 09/2020. ΤΡΟΠΟΣ ΛΙΑΘΕΣΗΣ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΉ ΣΥΝΤΑΓΗ Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΕΚΤΌΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΥΠΌ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΉΣΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Στην ΑΙΤΑ 1L, 2,9% των

