

ASCO20 Virtual

MEDISPROF ASSOCIATION'S BEST OF ASCO CONFERENCE MAGAZINE • 1ST EDITION • ROMANIA



EXCLUSIVE

Cancer and COVID-19

What is SABR? A short review



Prima terapie imuno-oncologică compensată în România, care oferă pacienților dumneavoastră:

Eficacitate superioară*1-16

NSCLC: vs. docetaxel (P<0,0002)¹⁷; Melanom: în stadiul avansat vs. dacarbazină (P<0,001)⁸⁻¹⁴; Melanom: adjuvantă vs. Yervoy (P<0,0001)⁷; RCC: vs. everolimus (P<0,0001)¹⁵⁻¹⁶

Tolerabilitate crescută*1-16

Mod de administrare facil cu dozare optimizată¹



OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă.¹

OPDIVO este indicat în monoterapie⁸⁻¹⁰ sau în asociere cu ipilimumab¹¹⁻¹⁴ pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab⁸⁻¹⁰ este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1.^{#1}



OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.¹⁻⁷



OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal (RCC, *renal cell carcinoma*) avansat după terapie anterioară, la adulți.^{1,15-16}



OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât (SCCHN, *squamous cell cancer of the head and neck*) recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.¹



OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți.¹

Referințe: 1. Rezumatul caracteristicilor produsului OPDIVO (01/2020) 2. Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;372:1627-39 3. Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;372:1627-39 (supplementary appendix) 4. Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373:123-35 5. Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373:123-35 (supplementary appendix) 6. Borghaei H, et al. Poster 9025 presented at ASCO 2016, Chicago, IL, USA 7. Barlesi F, et al. Poster 1215PD presented at ESMO 2016, Copenhagen, Denmark 8. Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30 9. Atkinson V, et al. Nivolumab Survival Benefit Sustained in Long-term Melanoma Data. Presented at SMR 2015 10. Hodi SF, Kluger HM, Sznol M, et al. Durable, Long-term Survival in Previously Treated Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Monotherapy in a Phase I Trial. Presented at the 2016 AACR Annual Meeting, April 16-20, New Orleans, Louisiana. Abstract CT00111. Larkin J, et al. N Engl J Med 2015;373:23-34 12. Wolchok D, et al. N Engl J Med 2017;377:1345-1356 13. Adapted from Hodi FS, et al. Presented at ASCO 2015, abstract 9004 14. Postow MA, et al. N Engl J Med 2015;372:2006-2017 15. Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, et al. two-year efficacy and safety update from the Phase III CheckMate 025 Study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma; abstract number 94. Poster presented at the National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference, 6-9 November 2016, Liverpool, England 16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 17. J. Weber et al. N Engl J Med 2017;377:1824-35.

Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

*PD: Programmed death; *versus comparatorul din studiile clinice de înregistrare

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Opdivo® este marcă înregistrată Bristol Myers Squibb și se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă PR. Înainte de prescriere, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Opdivo®

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

© Bristol Myers Squibb Company. Toate drepturile rezervate.

1506R02001220, Feb 2020



Bvd. Lascăr Catargiu nr. 47-53,

Clădirea Europe House, 010665, București, Telefon/Fax: 021 272 16 00 / 021 272 16 70

Pentru cereri de informație medicală/Raportare evenimente adverse adresați-vă la:

+ 40 21 272 16 19 sau medinfo.romania@bms.com



FASLODEX™
fulvestrant



Lynparza™
olaparib
capsule 50 mg



PARP

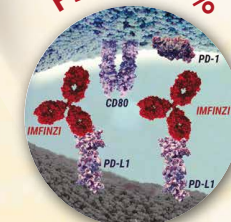
AstraZeneca creează viitorul în fiecare zi



TAGRISO™
osimertinib



PD-L1 ≥ 1%



IMFINZI™
durvalumab
50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

▼ TAGRISO și IMFINZI fac obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO. Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro
Acest material promotional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Aceste medicamente se eliberează numai pe bază de prescripție medicală PDL.
Reacțiile adverse pot fi raportate online <https://aereporting.astrazeneca.com>, sau la adresa farmacovigilență@astrazeneca.com.
Pentru informații suplimentare, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produselor.
RO-6100/06/2020

ASTRAZENECA PHARMA S.R.L.
Str. Meneuului nr. 12, BBP, corp D,
etajul 1, 013713, sector 1, București
Tel.: +40 21 317 60 41;
Email: office.romania@astrazeneca.com

PENTRU RCP-uri ACCESAȚI LINK-urile DE MAI JOS

Imfinzi: <https://az-conexio.ro/pages/rcp-imfinzi-HLOPSDL>

Lynparza 50mg: <https://az-conexio.ro/pages/rcp-lynparza-50-mg-capsule-LHSDHJZH>

Lynparza 100mg/150mg: <https://az-conexio.ro/pages/rcp-lynparza-100-mg-comprimate-filmate-RKPLYNMCP>

Tagrisso 40mg/80mg: <https://az-conexio.ro/pages/rcp-tagrisso-80-mg-comprimate-filmate-IPZJHKDHZL>

Contents.

pg. 10

Managementul
în era **COVID-19**
sau, mai bine
spus, manifest
COVID

pg. 14

Cancer
and
COVID

What is **Stereo-
tactic Ablative
Body Radio-
therapy?** A
short review for
non-radiation
oncologists

pg. 18

Our team.

MAGAZINE CONTRIBUTORS

Prof. Dr. Alina M. MIHAI
MD, MS, Consultant Radiation Oncologist,
Clinical Assistant Professor, UCD School of
Medicine, Director of Oncology Research,
Beacon Hospital, Dublin, Ireland

Dr. Carolina UDREA
MD, General Manager, Medisprof Cancer
Center, Cluj-Napoca, Romania

Dr. Adina SABĂU
MD, Medical Oncologist, Medisprof Cancer
Center, Cluj-Napoca, Romania

EVENT ORGANIZERS

Medisprof Association
Medisprof Events

TEAM

LARME
project management
and media production

TD STUDIO
SUCCESSFUL VISUAL IDEAS
design concept

srd-media
website development

POWERED BY
IQVIA™
event streaming platform

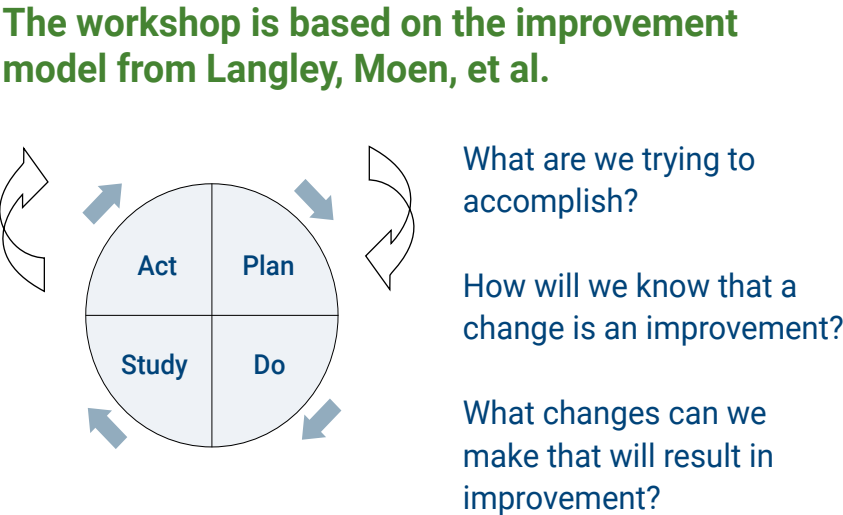
Medisprof Association.
www.cancereducation.ro

IMPORTANT: Acces to the "Summary of Product Characteristics" for the adverts included in this issue is offered via **LINK** - the exact link for the needed documentation is stated in the ad (where a written SPC is not available), of through the **ANNEX** found at the end of the magazine (pg. 29).

ASCO® Quality Training Program

1-Day Workshop and 6-Month Program

ASCO now offers an oncology-focused, Introduction to Quality Improvement 1-Day Workshop where the faculty from the Quality Training Program brings the same framework and tools to the practice setting. This one-day course uses the same experience-based learning techniques to provide an introduction to quality improvement.



COMPARISON OF 6-MONTH PROGRAM AND 1-DAY WORKSHOP:

	Quality Training Program	1-Day Workshop
Duration	5 in-person days over 6 months	1 day
Timing	Offered twice/year	Offered when requested
Focus of Training	Quality Leadership and QI project	Team Training
Who should attend	Interdisciplinary Team of 3-4	All staff (10-35 people)
Coaches	Experienced coach assigned to each team throughout the course	Follow-up can be added
Other information	• CME, CEU credits for in-person days • Assistance with publication • Guest lecturers • Networking opportunity with other oncology practices	Provides a common language and engenders cooperation

For more information, email qualitytraining@asco.org

*Source: Langley GL, Moen R, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. HYPERLINK "http://www.ihl.org/resources/Pages/Publications/ImprovementGuidePracticalApproachEnhancingOrganizationalPerformance.aspx" The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance (2nd edition). San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 2009.

Editor's point of view.

Medisprof Association's **BEST OF ASCO** licence is exclusive for Romania

A different approach, more interdisciplinarity, integrated in the well established format of one of the most prestigious professional societies in the world, ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Because we want and can achieve more, better and because we need communication and collaboration, on behalf of Medisprof Association I wish to invite you, to join us in our effort of building an interactive and connected professional society, even if and especially because the challenges we face daily try to prevent us from it.

ASCO20 Virtual BECAME OUR FIRST FULL ONLINE EDITION

Medisprof Association's BEST OF ASCO Conference is at its sixth edition. We have been accustomed to holding a live event every year, where medical professionals can meet and share ideas. But this new world context has forced us to change the way we organized this year's meeting.

Our event has seen a progressive growth, year after year. This is why we did not perceive the COVID-19 pandemic as an obstacle, but rather a means for us to grow. As a consequence, our team has developed an innovative way for you to participate and better engage.

Renowned speakers, experts in the field of oncology and radiotherapy were with us once more, providing you with the latest information in cancer treatment.

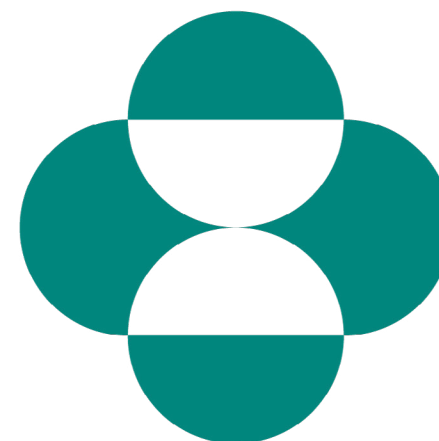
And now, the first edition of our BEST OF ASCO Conference MAGAZINE.

Dr. Adrian Udrea

Founding member of Medisprof Association,
Medical Director, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca, Romania.

TOGETHER IN CONTINUOUSLY IMPROVING THE MEDICAL STANDARDS APPLIED IN CANCER TREATMENT

SUPPORTED BY



MSD
INVENTING FOR LIFE

“ Am început pregătirile de luptă în 9 martie. Aterizasem de la Edinburgh, unde participasem la un târg de servicii medicale. Acolo, în loc de două sute de participanți ne regăsisem șapte. Atunci am început să mă îngrijorez. A fost șansa noastră, pentru că așa ne-am mișcat înaintea altora. ”

Opinie.

Managementul în era **COVID-19** sau, mai bine spus, manifest **COVID**.

În România nimic nu poate fi ușor.

Să faci management poate fi o provocare la fel de mare ca escaladarea unui munte pentru un operat pe cord. Să constăți că managementul tău dă roade este un vis de noapte înstelată. Să mai adaugi și o pandemie poate deveni încercarea vieții tale.

Când tocmai ai ieșit din construcția unui spital oncologic multifuncțional și banca te mai restructurează un pic, vine peste tine o pandemie căreia trebuie să îi dai piept. Suntem astăzi la cinci luni de la intrarea virusului în țară și funcționăm normal pentru pacienții noștri. Mai puțin pentru noi.

Am început pregătirile de luptă în 9 martie. Aterizasem de la Edinburgh, unde participasem la un targ de servicii medicale. Acolo, în loc de două sute de participanți ne regăsisem șapte. Atunci am început să mă îngrijorez. A

fost șansa noastră, pentru că așa ne-am mișcat înaintea altora. Am preluat managementul achizițiilor și am început să cumpăr. De toate. Și repede. Să găsec loc de depozitare a fost o provocare. Am decis ca administrația să vină în schimburi săptămânale, iar cei care pot, să lucreze de acasă. Am golit birourile lor și le-am umplut cu marfa. Și astăzi ne mai bucurăm de acele achiziții.

Am început să scriem proceduri și să le implementăm. După o săptămână, am împărțit întregul personal în două ture și am început să lucrăm în ture săptămânale. Să lucrezi de acasă este cel mai cumplit. Pierzi chiar totul. Liniștea casei, relaxarea, atenția la cei dragi, perioadele de calm și liniște, chiar și perioada mesei devine imposibilă. Ajungi să lucrezi 12 ore în loc de opt, iar restul, până la 24, sunt o continuă zbatere.

Nu mi-a fost greu să stau în izolare. Aveam de lucru. Și m-am bucurat de zilele frumoase cu soare, fără avioane și fără mașini. Am lucrat mai mult decât aș fi lucrat la clinică și am adăugat o căruță de stres. Dar a funcționat. Am avut echipamente de protecție, deoarece știam ce să achiziționăm, pentru că deja le foloseam în farmacie, la dizolvare. Dar și pentru că am avut prieteni care ne-au ajutat, care și-au asumat importuri din China cu plata în avans și care ne-au donat echipamente.

Am riscat cu toții.

Mult mai greu a fost să ne obișnuim cu echipamentele, cu procedurile, cu timpurile. Unii s-au obișnuit ușor, de alții tragem și astăzi, supraveghind cu strictețe tot ce fac. Acum, cu toții respectăm regulile, iar asta se vede în primul rând în faptul că nu am avut infectări în rândul personalului, până în prezent (n.r. august 2020).

Greutatea mea mai mare a fost și rămâne cea financiară.

Pacienții nu au venit la tratamente în primele două luni și, deși am lucrat cu jumătăți de echipă, tot am resimțit pierderea financiară



PHOTO: "Reborn" art installation, Medisprof Cancer Center interior garden, Cluj-Napoca/ **SOURCE:** Medisprof Cancer Center/ **EDITOR:** L-ARME.

din greu. În plus, orice achiziție de echipamente medicale se face, chiar și astăzi, cu plata în avans.

Ne-am învățat cu pandemia. Acum, după aproape cinci luni, pot să spun că ne-a intrat în sânge. Bine ar fi, totuși, să nu dureze prea mult. Însă, a venit vremea vacanțelor și concediilor. Ce știu eu despre ce face echipa mea în vacanță, seara, pe o terasă, după o bere? Acum pericolul vine de la angajați, pentru că pe pacienți îi testăm.

A fost și este foarte greu. Iar greutatea majoră vine din gestionarea defectuoasă la nivel național. Nu am avut și nu avem nici acum proceduri naționale de tratare a pacienților bolnavi de covid și cancer. De aceea, eu personal, nu mai am așteptări de la guvernanți. Aștept, deci, de la mine și de la echipa cu care lucrez. Și pot spune că am foarte mult

noroc: să lucrez cu propria familie și cu o echipă dedicată. Echipa de management nu și-a luat pauză în ultimele cinci luni, a fost permanent în stare de alerta și a reacționat rapid și profesionist la toate schimbările.

În final, pandemia asta a scos din fiecare câte ceva. Din echipa mea a scos ce este mai bun. Tinerii din jurul meu au înflorit, mintea lor se mișcă mai repede, eficient și foarte responsabil. Zilele trecute am avut o aniversare, de 33 ani. Eu la 33 ani încă îmi căutam direcția. Nu știu dacă cei din echipa mea și-au găsit-o însă, prin ceea ce fac în fiecare zi și-au găsit cu siguranță un loc special în inima mea. Dacă asta ar fi de ajuns, ce simplu ar fi totul.

Dr. Carolina Udrea
Founding member of Medisprof Association,
General Manager, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca, Romania.

SUPPORTED BY



Best of ASCO.

Cancer and COVID

This year has been a challenge for all of us.

The novel Coronavirus proved itself to be a real problem even for a healthy population. Not to mention that most cancer patients are at higher risk due to multiple factors: their advanced age, the presence of other comorbidities, the contact with many healthcare providers and a worse performance status. They also have their immunity compromised, either due to their cancer or, as a side effect of their treatment.

ASCO20 Virtual came with some information regarding the link between cancer and SARS-CoV-2 infections. The data presented was selected from the COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19). The main goal of this consortium was to collect and disseminate some prospective, granular and uniformly organized information on patients with cancer who were also having a COVID-19 infection.

928 patients were included in this study, with an age median of 66 years and equal distribution among the two sexes. The race of the participants was mostly white, followed by African American,

hispanic and other races or ethnicities. 82% of all the cases were solid tumors, with a lower percentage of hemathologic malignancies (22%), whereas 12% had multiple cancers. Mostly, the performance status was 0 or 1. 82% of the patients had an active, either stable or responding cancer. While 18% had a progressive disease.

Half of all the patients needed hospitalisation, out of which 44% required oxygen supply. The death rate was 13%. The worse outcome was seen, as expected, among patients having an ECOG PS of 2 or higher, that required intubation, followed by those older than 75 years of age that also needed mechanical ventilation. In general, the PS worsens the older you get and the presence of an active, progressive cancer proved to be the main risk factor. Also, some of the data showed that male patients were at a relatively higher risk for mortality. Of course, randomized trials are still needed in order to obtain more information and to establish the risk and the benefit of hydroxychloroquine in cancer patients.

Another study came to present some more information regarding this subject: TERA VOLT (Thoracic cancers international covid-19 collaboration) that wanted to establish the impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. The idea of this study was born knowing that patients with thoracic malignancies are at higher risk of infection given their older age, their smoking related comorbidities and their decreased lung function. In order to be included in the study, patients were required to have a laboratory confirmed SARS-coV-2 infection (with RT-PCR technique), they had to have specific symptoms (fever $>37.5^{\circ}$, decrease of oxygen saturation of at least 5%, cough, diarrhea, otitis, dysgeu-

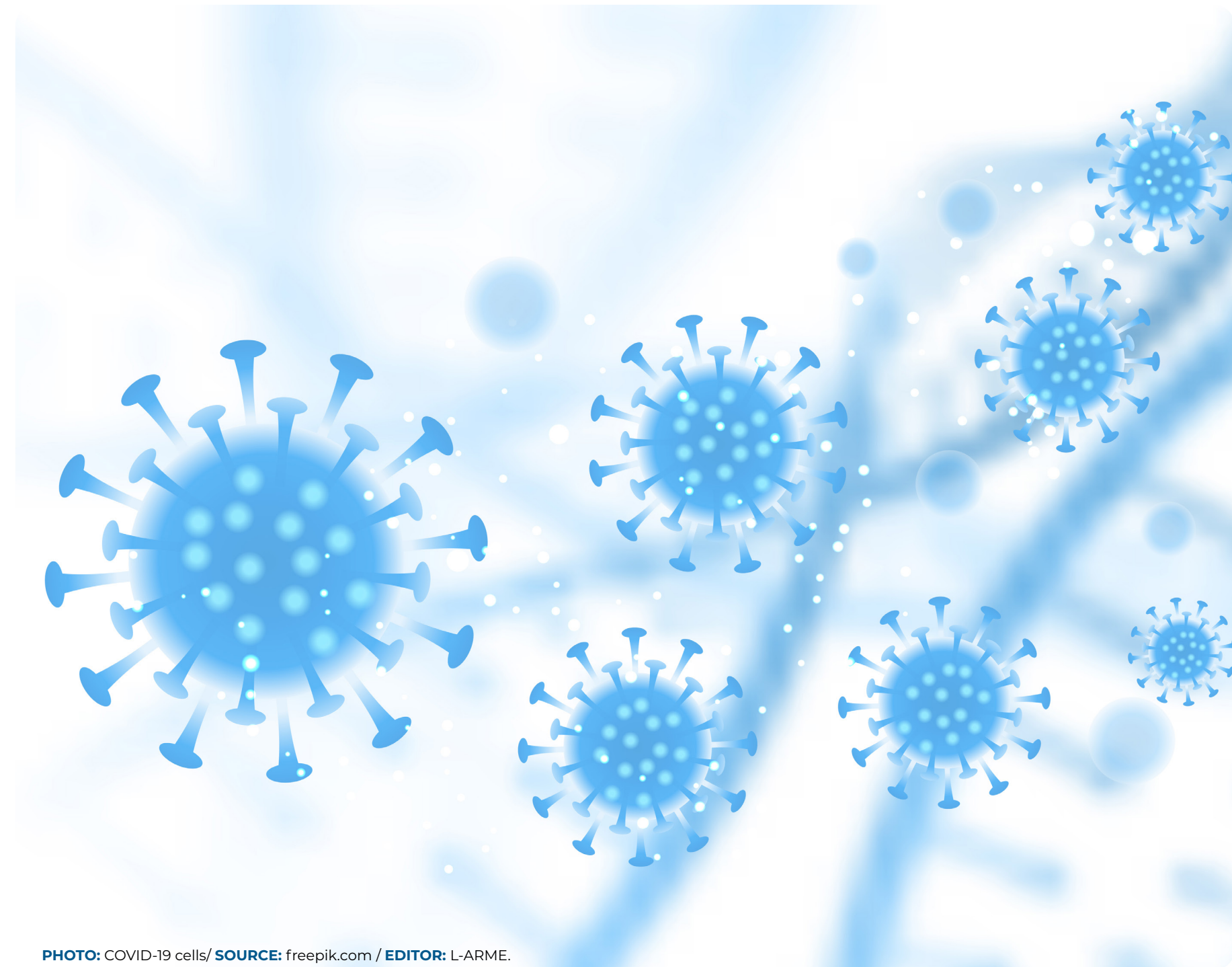


PHOTO: COVID-19 cells/ SOURCE: freepik.com / EDITOR: L-ARME.

sia, myalgia, arthralgia, conjunctivitis and rhinorrhea and known exposure to people confirmed with COVID-19) and the radiological features had to be specific for coronavirus pneumonia.

The results showed that the median age of those who died was 70 years old, most patients were male and it also confirmed that the ECOG PS was directly linked to the risk of death. Interestingly enough, the use of concurrent medication as steroids (more than 10 mg of prednisone per day), anticoagulation, angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers were somewhat linked to a higher risk of mortality.

The most frequent comorbidities among patients were hypertension, followed by chronic obstructive lung

disease, diabetes, vascular disease and renal insufficiency. The percentage of those who presented an aggressive form of disease was higher for patients who received chemotherapy in the last 3 months, followed by those receiving immunotherapy, targeted therapy and ultimately radiotherapy. The main symptoms presented were dyspnea, fever, cough and fatigue and the most common complications were pneumonitis/pneumonia, acute respiratory distress syndrome, multi organ failure and sepsis.

The therapies administered for COVID-19 consisted of antibiotics, anticoagulation, antivirals and hydroxychloroquine and a smaller percentage needed steroids. The same treatment was given to the two groups: those who recovered and those who died, indicating that the cause of death

was not linked to the treatment of COVID-19.

The main conclusions of TERA-VOLT were that baseline characteristics like age, performance status and the presence of comorbidities are directly linked to a higher risk of mortality, while body mass index, smoking status, the stage and the type of cancer are not. Also, the use of anticoagulation and steroids prior to COVID-19 infection increase the risk of death. Prior administration of chemotherapy, alone or in combination with immune checkpoint inhibitors is a risk factor for a severe form of infection, while immunotherapy and TKI's are not.

The data is still ongoing and more information is needed in order to improve the outcome of those cancer patients who unfortunately develop a coinfection with SARS-coV-2.

At our clinic (Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca), until now, we have succeeded in maintaining some strict measures in order to avoid infections with the novel coronavirus. We test our patients on a regular basis and they are required to respect the basic hygiene rules. The staff is also trained to apply the rules inside and outside of the clinic. As such, none of our team members have tested positive for now. We hope to keep the situation as is.

Even though the course of our lives has changed this year, we consider that prevention is extremely important though, this requires a lot of discipline and team work.

Dr. Adina Sabău

MD, Medical Oncologist,
Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca, Romania.

SUPPORTED BY



SUPPORTED BY



**Boehringer
Ingelheim**



PHOTO: TrueBeam STX close-up, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca/ **AUTHOR:** Laura REVNIC/ **EDITOR:** L-ARME.

Focus on.

What is Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR)? A short review for non-radiation oncologists.

What is stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative body radiotherapy?

Stereotactic radiotherapy is a radiation technique that delivers highly focused, high doses of radiation, in a small number of treatments, to cranial/spinal (radiosurgery) or extra-cranial targets (stereotactic ablative body radiotherapy).

Widely available SRS-SABR techniques use photons produced by linear accelerators (Varian, Elekta, Cyberknife etc) or Co-60 sources (Gammaknife).

The term stereotaxy refers to the ability to link the patient geometry to an external co-

ordination system, for precise target localization of the disease. With modern SABR techniques, internal coordinates (implanted fiducials or 3-dimensional imaging) have been used.

Ablation (in the context of radiotherapy) implies the delivery of very high doses of radiation that are able to induce cell kill by a variety of mechanisms.

Other potential advantages might be: the ability to overcome intratumoral regional hypoxia, as well as the stimulation of an immune response. This technique allows delivery of ablative doses to the target, while limiting the irradiation of the nearby normal tissues. Therefore, it results in high local control of the treated target, low toxicity and minimal impact on the QOL of the patients. This is extremely important especially for patient with poor performance status, previously heavily treated.

What are the technical requirements of SABR?

SRS-SABR are radiation techniques that use multiple conformal arcs or beams to deliver highly ablative dose of radiation to the target, while minimizing the dose to the normal structures. The radiation dose outside the target drops rapidly (dose fall off), reducing the exposure of normal critical structures to unwanted irradiation. This results in high rates of local control of the treated target and minimal toxicity risks.

As it delivers very high doses of radiation in a very short period of time, SABR allows no room for error. SABR requires high precision, accuracy and reproducibility during all steps of the pro-

cess: particularly precise immobilization, reliable multimodality imaging for planning and treatment verification and management of the respiratory motion. This can be especially critical for targets situated near the spinal cord, duodenum/stomach or central thoracic structures, for which unwanted irradiation can result in significant radiation induced side effects

Correct and comfortable immobilization is critical for SABR, reducing the risk of intra and inter-fraction errors. Several devices are commercially available, with reported accuracy of repositioning between 0.3 - 5.6 mm. Surface guidance can be used for set-up and monitoring of the patient's positioning.

Usually, multimodality imaging is required for accurate

delineation of the target and for treatment verification. After immobilization, respiratory correlated scans (also called 4D scans) are acquired for target and organs at risk delineation. They allow accurate assessment of the respiratory motion of the target and OAR and decision on how to account and manage the respiratory motion, so that we minimize the exposure of the normal tissues to high doses of radiation, while delivering an accurate dose to the target.

Management of respiratory motion can be achieved by:

- › incorporating the entire range of motion in the definition of the target (passive management);
- › tracking the tumor ("beam follows the tumor");
- › delivering treatment during certain phases of the respi-

ratory cycle, when the tumor moves the least (this is called a "gate");

› using methods to limit the motion of the target (either abdominal compression or voluntary breathhold in deep inspiration or end expiration).

Complex treatment planning algorithms are required to design the radiation. The plan is designed by a Medical Physicist or dosimetrist, based on the available guidelines for target coverage and organs at risk constraints.

In order to maximize the dose received by the target and minimize the exposure of the OARs the delivered dose must be geometrically spread, by using multiple radiation beams, as well as conformal radiation techniques: 3D-conformal RT, fixed gantry intensity modulated radiotherapy (IMRT) or rotational techniques (tomotherapy, volumetric modulated arc therapy - VAMT).

The final plan is reviewed by a multidisciplinary team (Radiation Oncologist, Physicist, +/- dosimetrist/therapist) and the final approval lies with the responsible Radiation Oncologist.

Following acceptance of the plan by the Radiation Oncologist, a rigorous quality assurance process is performed to verify the accuracy of the treatment plan delivery. This patient-specific verification of the treatment plan can be performed using several different evaluation techniques and will depend on which treatment technique has been selected. Strict adherence to the available guidelines is recommended.

Verification of the patient positioning and target location before the treatment beam is turned on is an essential part of any radiotherapy treatment. With complex treatments such as SABR, image guidance involves more sophisticated multimodality imaging modalities,

especially when there are uncertainties related with respiratory motion. These include: pre-treatment CT, fluoroscopy, implanted electromagnetic transponders or fiducial marker imaging, surface guidance.

The treatment verification must be done before beam-on, as well as each time there is a significant change in the respiratory pattern of the patient: if the patient moves or if treatments are long (consider imaging mid-treatment).

Also, importantly, a trained, multidisciplinary team must be involved during the entire process, including at the time of the treatment.

In addition, while modern technologies allow for SABR to be delivered in a course of days as opposed to weeks (with conventional radiotherapy), the duration of the individual treatments (with additional effort required for precise immobilization and monitoring of the patient and/or target before and during treatment) remains long (15->60 minutes) compared to the conventional radiation techniques (generally around 5 - 15 minutes). Therefore, comfort and compliance of patients undergoing SABR are of paramount importance.

Currently available practice guidelines from the American College of Radiology (ACR), American Society of Radiation Oncology (ASTRO) and American Association of Physicists in Medicine (AAPM) emphasize that the overall process of SABR requires strict protocols in treatment simulation, planning and delivery. The main requirements for SABR are listed in **TABLE 1** (pg. 26).

What are the advantages of SRS-SABR?

SABR is a non-invasive or minimally invasive technique, which does not require a hospital stay, and it is associated with low morbidity and little impact on the quality of life of

În cazurile de progresie a mCRPC:

EZITAȚI SĂ ADMINISTRAȚI JEVTANA®?

AR PUTEA AVEA NEVOIE DE AL 2-LEA TAXAN.

Utilizarea promptă a medicamentului JEVTANA după docetaxel poate asigura o creștere semnificativă a supraviețuirii generale (OS) fără a compromite calitatea vieții.^{1,4}

În studiul TROPIC, JEVTANA a fost asociat cu o creștere relativă cu 69% a probabilității de supraviețuire la 2 ani comparativ cu mitoxantrona (respectiv 27% *versus* 16%, HR=0,72; CI 95%: 0,61-0,84; P<0,0001).²

JEVTANA în asociere cu prednison sau prednisolon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratat anterior cu o schemă de tratament conținând docetaxel.

mCRPC=cancer de prostată metastatic rezistent la castrare;

Cele mai frecvente reacții adverse ale medicamentului JEVTANA au fost cele hematologice; cele mai frecvente reacții adverse (AE) hematologice de gradul 3 sau mai severe au fost neutropenia, leucopenia și anemia. Cel mai frecvent AE nehematologic de gradul 3 sau mai sever a fost diareea.¹

Acest material promoțional se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Rezumatul caracteristicilor produsului revizuit: August 2019

SARO.CAB.18.09.0283

Link PI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_ro.pdf

Referințe: 1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. 2. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2402-2408. 3. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int*. 2015;116(6):880-887. 4. Hofheinz RD, Lange C, Ecker T, et al. Quality of life and pain relief in men with metastatic castration-resistant prostate cancer on cabazitaxel: the non-interventional 'QoLTime' study. *BJU Int*. 2017;119(5):731-740.



patients. It is suitable for patients who are poor candidates for surgery or other ablative techniques. It is convenient. Total treatment time is short (1-2 weeks vs. >4 weeks for conventional radiotherapy).

What are the current indications of SRS-SABR?

SABR is currently the standard of care for patients with inoperable early stage non-small cell lung cancer (i.e. inoperable because of medical comorbidities), or for those who opt against surgery. For these patients, SABR results in long-term survival outcomes that are similar to surgery, with a low risk of toxicity and little detriment to the quality of life.

SABR is also increasingly being used in patients with

oligometastatic, oligo-recurrent or oligoprogressive malignancies.

Defined initially by Hellman and Weiselbaum in 1995, oligometastatic disease represents an intermediate state between the localized disease and wide spread metastatic disease, with more indolent course.

The most commonly accepted definition of oligometastatic disease refers to less than five metastases in less than three organs.

Based on the temporal development or progression of metastases with regards to diagnosis and systemic therapy, oligometastases can be subdivided as:

› **de novo** (also called synchronous) **oligometastases**



Digital therapy planning



The RealTime Oncology Treatment Calculator®

At this year's virtual ASCO, we have presented the evaluation of our artificial intelligence-based digital therapy planning device to select the optimal molecular targeted therapy in precision oncology based on the clinical data of SHIVA01. View our poster!



Molecular diagnostics

Since 2003, our Competence Center has been a pioneer and expert in the molecular diagnostic tests needed to predict the effects of targeted drugs.

Join our Virtual Molecular Tumor Board

Based on the medical history and the patient's preliminary molecular diagnostic results, we will jointly plan by video conference on the Virtual Molecular Tumor Board when and what molecular diagnostic test should be performed if not enough test results are available yet. Following the tests, our oncology software prepares the therapeutic decision, which we discuss on another Virtual Molecular Tumor Board.



If you have an oncology case or you already have a completed molecular diagnostic report, give it a try and contact us!

<https://realtimeoncology.com/asco-2020>



PHOTO: TrueBeam STX, stereotactic equipment, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca/ AUTHOR: Laura REVNIC/ EDITOR: L-ARME.

refers to the presence of few metastases at the time of the initial diagnosis;

› **oligorecurrence** (metachronous oligometastases) refers to the development of few metastases after definitively treating the primary site;

› **induced, or persistent oligometastases** describes residual metastatic lesions after response to systemic therapy;

› **oligoprogression** describes a patient with widespread metastases with relatively stable disease on systemic therapy and with only one or a few lesions demonstrating growth. Randomized phase two trials have demonstrated that

SABR to all apparent sites of oligometastases is associated with significant improvement of progression free survival and overall survival compared to standard of care therapy. Notably, SABR to sites of oligoprogression delays the time of further progression, and allows for continuation of systemic therapy that has been mostly effective (in all but the sites of oligoprogression).

SABR is also used for recurrent head and neck cancers, as a curative treatment option for prostate cancer and unresectable kidney cancers. It is being investigated as an adjuvant to surgery for early stage breast cancer and other indications.

TABLE 1 (pg. 26) presents the main indications of SABR in current clinical practice.

O doză, O grijă mai puțin

→ **Pelgraz®** ajută la respectarea planului de chimioterapie, prin reducerea riscului de neutropenie¹

→ **O singură doză** per ciclu de chimioterapie reduce stresul injecțiilor zilnice și numărul administrărilor incorecte^{2,3}

→ Biosimilaritate demonstrată față de produsul de referință^{4,5}

NAN = Nr. absolut de neutrofile
Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest material este distribuit împreună cu un exemplar al rezumatului caracteristicilor produsului.
▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.
Marcă înregistrată Pelgraz® este folosită sub licența Apotex Inc.

accord
healthcare SRL

Accord Healthcare SRL
Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 6, camera 6.11, Sector
5, 050726, București, România
Tel.: +40 371 327 402
Fax: +40 371 600 913

Membri asociați al:
medicines for europe
better access. better health.
accord
Oncology & Haematology

www.accord-healthcare.com/ro

RO-01435

What are the most common side effects of SABR?

As the exposure of normal structures to radiation is limited, clinically significant side effects are reported in a minority of patients (usually less than 10%), regardless of the treated site.

Acute side effects are usually delayed (develop after completion of the treatment), one month post-SABR and can last for up to 8 weeks thereafter.

Chronic side effects usually refer to complications appearing more than 6 months after completion of the treatment. This emphasizes the importance of regular follow-up, not only for the assessment of target response, but also for the identification of radiation induced side

effects. The reported side effects depend on the treated area. However, **fatigue is the most common reported side effect**, regardless of the location of the treated target. It can be associated with temporary and limited decline in the quality of life of the patients.

Positional joint pains can be an issue in patients with known arthritis and might require pre-medication before treatment.

Other **general side effects** might include skin reactions such as red, dry or itchy skin, about 10 to 12 days after treatment, or soreness and swelling in the treatment area.

Some side effects depend on the area being treated. The risk is low (<5-10% usually) when appropriate patient

Țintind KRAS^{G12C} în NSCLC

KRAS, un membru al familiei RAS, este un regulator cheie al căilor de semnalizare responsabile pentru proliferarea, diferențierea și supraviețuirea celulelor.^{1,2} KRAS este cea mai frecvent mutată oncogenă în cancerul uman și mutațiile la nivelul KRAS pot duce la proliferare celulară continuă și dezvoltarea cancerului.^{1,2} În ciuda a aproape patru decenii de cercetări, eforturile de a viza KRAS nu au reușit.³ Mutația KRAS G12C apare la aproximativ 13% dintre pacienții cu NSCLC și la 1% - 3% din tumorile colorectale și alte tumori solide. G12C este o mutație punctiformă glicină-cisteină la codonul 12.^{1,4,5} Această substituție favorizează starea activată a KRAS, amplificând căile de semnalizare oncogenice.³

Țintirea unei caneluri de suprafață unice pe KRAS^{G12C} 9

În ciuda a zeci de ani de cercetare, KRAS nu a fost vizat cu succes din mai multe motive:

- Lipsa țintelor de suprafață pe KRAS pentru legare¹
- KRAS are o afinitate ridicată pentru GTP, ceea ce duce la o inhibare competitivă ineficientă^{1,3}
- Inhibitorii anteriori au fost limitați prin legarea neselectivă atât la KRAS3 de tip mutant cât și sălbatic

Progresele științifice au arătat că cisteina mutantă a KRAS^{G12C} este localizată adiacent unui buzunar îngust, sub forma activă legată de PIB, ceea ce o face susceptibilă la țintire. În plus, se presupune că un reziduu de histidină 95 (H95) adiacent poate furniza un site pentru a stabili interacțiunile medicament-proteină.^{9,10} Utilizând acest buzunar de legare și H95, inhibitorii covalenți ar putea bloca KRAS^{G12C} în stare inactivă, blocând semnalizarea oncogenică fără a afecta semnalizarea de tip sălbatic.^{3,9} Progresele în înțelegerea structurii proteice a KRAS au determinat investigații suplimentare și pot oferi informații despre rolul mutațiilor KRAS în dezvoltarea cancerului și tumorigeneza⁹.

Referințe: 1. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Nat Rev Drug Discov. 2014;13(11):828-851. 2. Downward J. Nat Rev Cancer. 2003;3(1):11-22. 3. Ryan MB, Corcoran RB. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(11):709-720. 4. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. Cancer Genet. 2016;209(5):195-198. 5. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Pathol Res Pract. 2009;205:858-862. 6. Simarashu DK, Nissley DV, McCormick F. Cell. 2017;170(1):17-33. 7. Neel NF, Martin TD, Stratford JK, Zand TP, Reiner DJ, Der CJ. Genes Cancer. 2011;2(3):275-287. 8. Ahmadzadeh T, Kao S, Reid G, Boyer M, Maher A, Cooper WA. J Clin Med. 2018;7(6):E153. doi: 10.3390/jcm7080153. 9. Lanman BA, Chen JJ, Liu L, et al. Cancer Res. 2019;79(suppl 13):abstract 4455. 10. Saiki AY, Gaida K, Rex K, et al. Cancer Res. 2019;79(suppl 13):abstract 4484. 11. Q2 2019 pipeline, Amgen. <https://www.amgenpipeline.com/-/media/amgen/full/www-amgenpipeline-com/charts/amgen-pipeline-chartLastx>. Accessed October 15, 2019



AMGEN
Oncology

SC-RO-NP-00063

pelgraz®
pegfilgrastim
O doză pentru restabilirea NAN

Referințe: 1. Kourilaba G, Dimopoulos MA, Pectasides D, et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Supportive Care Cancer*. 2015; 23(7): 2045–2051. 2. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2002; 13(6): 903–909. 3. Lambertini M, Ferreira AR, Del Mastro L, et al. Pegfilgrastim for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with solid tumors. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1101063>. 4. Singh I, Patel A, Patel R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence study of a pegfilgrastim biosimilar INTP5 in healthy subjects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3620-x>. 5. Desai K, Catalano T, Rai G, et al. Confirmation of Biosimilarity in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study in Healthy Volunteers for an Analytically Highly Similar Pegfilgrastim. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2016; 5(5): 354–363.

selection and rigorous techniques are used:

Lung SABR: chest pain (treated area), radiation pneumonitis (coughing, dyspnea, raised temperature), hemoptysis (central tumors), oesophagitis (central tumors);

Abdominal SABR: lack of appetite, nausea- vomiting (requiring prophylactic antiemetics before each treatment), ulcers (gastric, duodenal);

Pelvic SABR: dysuria, increased urinary frequency, rectal symptoms (diarrhea, rectal discharge), erectile dysfunction.

PRECISE TARGET LOCALIZATION

- › precise immobilization and monitoring of patient motion;
- › precise visualization of the target:
 - multimodality imaging for target delineation;
 - multimodality imaging for treatment verification;

LIMIT THE DOSE TO ORGANS AT RISK

- › target:
 - no margin for microscopic extension
- › respiratory motion management and monitoring for target and organ at risk;
- › 3D dose delivery ;

TECHNOLOGY

- › ability to deliver dose at high rate;
- › ability to finely shape the fields (micromulti-leaf collimator);

TEAM

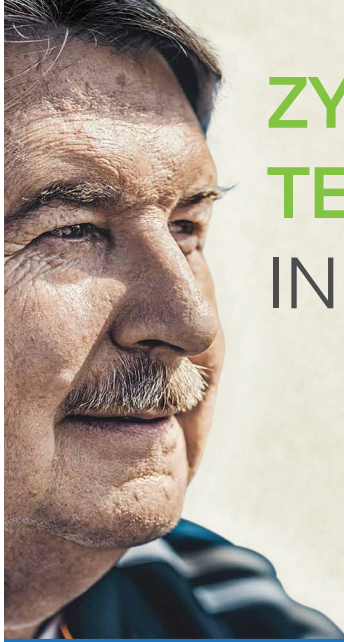
- › training and expertise.

TABLE 1 • REQUIREMENTS FOR SABR •

CONDITION	SITE
Primary tumors (inoperable)	› Early stage NSCLC – standard of care; › Liver cancer (HCC, cholangiocarcinoma) – accepted therapeutic option according to the Korean and American guidelines; › Prostate cancer – low and favorable intermediate risk - in clinical trials; › Pancreatic cancer; › Kidney cancer – accepted therapeutic option NCCN 2020.
Oligometastatic/ Oligorecurrent/ oligoprogressive disease to the following organs	› Lung; › Liver; › Spine; › Adrenal; › Nodal; › Bones (other than spine).
Salvage treatment	› Head and neck after previous RT; › Recurrences post - RFA; › Spine metastases previously treated by radiotherapy;

Current clinical indication of stereotactic ablative body radiotherapy
Legend: NSCLC - non-small cell lung cancer, HCC - hepatocellular carcinoma, NCCN- National Comprehensive Cancer Network, RT - radiotherapy, RFA - radiofrequency ablation.

Prof. Dr. Alina M. Mihai
MD, MS, Consultant Radiation Oncologist,
Clinical Assistant Professor, UCD School of Medicine,
Director of Oncology Research, Beacon Hospital, Dublin, Ireland.





ACȚIONEAZĂ!

Nu am nevoie de o poveste frumoasă
Am nevoie să îmi dai tot ce ai mai bun.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
PP-RB-RO-0240

S.C. ELI LILLY ROMÂNIA S.R.L.
Strada Meneului, nr. 12,
Bucharest Business Park
Corp D, Etaj 2,
013713, Sector 1, București,
Tel: 021-402.30.00, Fax: 021-402.30.01

**ZYTIGA® SUSȚINE ATINGEREA OBIECTIVELOR
TERAPEUTICE ÎN CP METASTAZAT ȘI AMÂNĂ
INIȚIEREA CHIMIOTERAPIEI¹⁻³**

CP= cancer de prostată

Referințe:
1. Fizazi K, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700; 2. Ryan CJ, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:152–160;
3. Miller K, et al. *European Urology* 74 (2018) 17-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.035>.

190712
**ZYTIGA® oferă pacienților
cu CP metastazat creșterea
supraviețuirii generale**





Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală: PRF. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului Zytiga®.
Acesta este un material promoțional destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen



Pfizer Oncology



PFIZER ROMÂNIA SRL
Sos. București-Ploiești 172-176
Willbrook Platinum Business and Convention Center
Clădirea B, etaj 5, București sector 1, cod 013686,
Tel: 021 207 2800, Fax: 021 207 2801

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor
din domeniul sănătății.
Acele medicamente se eliberează numai cu prescripție medicală (PR).
Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul
Caracteristicilor Produsului.

Data pregătirii: Mai 2020
PP-ONC-ROU-0026

ZIEXTENZO®
pegfilgrastim



**PROFILAXIA
PRIMARĂ**
STANDARD OF CARE



Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Ziextenzo® și Binocrit® sunt medicamente și se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă întocmită de medicul specialist: PR.
Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatele Caracteristicilor Produselor, disponibile la cerere.

Sandoz Pharma Services S.R.L. - Calea Floreasca nr. 169A, clădirea A, et. 1, sect. 1, București, România • Tel.: +40 21 407 51 60 • Fax: +40 21 407 51 61
medical.ro@sandoz.com • www.sandoz.ro • Farmacovigilență: drugsafety.romania@novartis.com • Fax: +40 21 310 40 29

PENTRU RCP-uri ACCESAȚI LINK-urile DE MAI JOS

ZIEXTENZO Pegfilgrastim : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142680/anx_142680_ro.pdf • BINOCRIT Epoetină Alfa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_ro.pdf

BINOCRIT®
epoetină alfa



**Menține
CALITATEA
VIEȚII**

SANDOZ A Novartis
Division
MAG-ONC-05/20-05

Annex.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS • REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI



OPDIVO - Informații esențiale din rezumatul caracteristicilor produsului

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de prescriere. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 10 mg. **Indicații terapeutice:** Melanom: OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1 din RCP). Tratament adjuvant al melanomului: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1). Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți. Carcinom renal (RCC): OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți. OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). Limfom Hodgkin clasic (LH clasic): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți. Cancer scuamos de cap și gât (SCCHN): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1 din RCP). Carcinom urotelial: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial nerezecabil local avansat sau metastazat, la adulți, după eșecul terapiei anterioare pe bază de săruri de platină. **Doze și mod de administrare:** *Doze: OPDIVO în monoterapie:* Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 din RCP), în funcție de indicație, după cum urmează: *Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant):* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute; *Carcinom renal:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 30 minute; *Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute; *Limfom Hodgkin clasic:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute; *Cancer scuamos de cap și gât:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute; *Carcinom urotelial:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute. *OPDIVO în asociere cu ipilimumab: Melanom:* Doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni; *Carcinom renal:* Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. *Durata tratamentului:* Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni. S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4 din RCP. Tratamentul cu OPDIVO sau OPDIVO în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de: reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3; reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice. Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO (vezi, de asemenea, prospectul). Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuialt medicament. *Copii și adolescenți:* Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. *Vârșnici:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ($\geq$ 65 ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament de primă linie pentru RCC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.8 și 5.1 din RCP). **Mod de administrare:** OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Când se administrează în asociere cu ipilimumab, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 din RCP. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** *Trasabilitate:* Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Reacții adverse mediate imun: Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ipilimumab înainte de inițierea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2 din RCP). În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Pentru mai multe informații privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, vezi pct. 4.4 din RCP. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nivolumab este un anticor monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra enzimelor citocromului P450, al medicamentelor administrate concomitent, să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab. *Terapie imunosupresoare sistemică:* Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Nu există date din utilizarea nivolumab la femeile gravide. **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. **Fertilitatea:** Nu s-a efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu îi afectează negativ. **Reacții adverse:** Nivolumab în monoterapie: *Rezumatul profilului de siguranță:* În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 2578), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq$ 10%) au fost: fatigabilitatea (30%), erupțiile cutanate tranzitorii (17%), pruritul (13%), diareea (13%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. *Nivolumab în asociere cu ipilimumab: Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ipilimumab înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al ipilimumab în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru ipilimumab. *Melanom:* În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la pacienții cu melanom (n = 448), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq$ 10%) au fost: erupțiile cutanate tranzitorii (52%), fatigabilitatea (46%), diareea (43%), pruritul (36%), greața (26%), febra (19%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), colita (15%), vărsăturile (14%), artralgia (13%), durerea abdominală (13%), cefaleea (11%) și dispneea (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). *RCC:* În setul de date provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la pacienții cu RCC (n = 547), perioada minimă de monitorizare fiind de 17,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq$ 10%) au fost: fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculo-scheletică (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru informații complete privind reacțiile adverse, vezi pct. 4.8 din RCP. *Raportarea reacțiilor adverse suspectate:* Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj:** În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. **Lista excipienților:** Vezi pct. 6.1 din RCP. **Incompatibilități:** OPDIVO nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. **Perioada de valabilitate:** Flacon nedeschis: 3 ani. După deschidere: Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat. După pregătirea soluției perfuzabile: Dacă nu poate fi administrat imediat, stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării OPDIVO a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, protejat de lumină, și timp de maxim 8 ore la temperaturi de 20°C până la 25°C și în condițiile de iluminare a camerei. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore. **Natura și conținutul ambalajului:** 4 ml, 10 ml sau 24 ml de concentrat în flacon a 10 ml sau 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice. *Calcularea dozei:* Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat. *Nivolumab în monoterapie:* Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicație, indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 4.2 din RCP). *Nivolumab în asociere cu ipilimumab:* Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescise, se calculează doza totală care trebuie administrată. Vezi secțiunea *Pregătirea și administrarea* din RCP. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlanda. **Numărul(ele) autorizației de punere pe piață:** EU/1/15/1014/001-003. **Data primei autorizări:** 19 Iunie 2015. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 23 Aprilie 2020. **Data revizuirii textului:** Aprilie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Rezumatul caracteristicilor produsului

JEVTANA 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg. Fiecare flacon a 1,5 ml (volum nominal) concentrat conține cabazitaxel 60 mg. După diluare inițială cu întreaga cantitate de solvent, fiecare ml de soluție conține cabazitaxel 10 mg. Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEVTANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml. **Excipient cu efect cunoscut:** Fiecare flacon cu solvent conține 573,3 mg etanol 96%. **Indicații terapeutice:** JEVTANA este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel. **Doze și mod de administrare:** Utilizarea JEVTANA trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul. **Premedicație:** Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului JEVTANA, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate: antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent), corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent). Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar. **Doze:** Doza recomandată de JEVTANA este de 25 mg/m² administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienți; Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³; Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN); Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene. **Reacții adverse:** Rezumatul profilului de siguranță: Siguranța administrării JEVTANA în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată la 371 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² o dată la trei săptămâni într-un studiu clinic de fază III, controlat, randomizat, deschis. Pacienții au fost tratați cu cabazitaxel o perioadă cu durata mediană de 6 cicluri. Cele mai frecvente ($\geq$ 10%) reacții adverse (toate gradele de severitate) au fost anemie (97,3%), leucopenie (95,7%), neutropenie (93,5%), trombocitopenie (47,4%) și diaree (46,6%). Cele mai frecvente ($\geq$ 5%) reacții adverse de grad $\geq$ 3 în grupul tratat cu cabazitaxel au fost neutropenie (81,7%), leucopenie (68,2%), anemie (10,5%), neutropenie febrilă (7,5%), diaree (6,2%). Întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse a survenit la 68 pacienți (18,3%) tratați cu cabazitaxel. Cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel a fost neutropenia. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate.** Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F - 75008 Paris Franța. **NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** EU/1/11/676/001. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI:** Data primei autorizări: 17 martie 2011. Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 noiembrie 2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** August 2019. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

SANOFI GENZYME



JEVTANA®
(cabazitaxel)
Fiecare secundă contează

1 A se vedea secțiunea de mai jos ”Descrierea anumitor reacții adverse”.

2 Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza a 1576 de pacienți care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani respectiv între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 µg/kg s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Reacțiile adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mici de pegfilgrastim.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pelgraz poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 25 °C ± 2 °C) pentru o perioadă unică de până la 72 de ore. Pelgraz lăsat la temperatura camerei peste 72 de ore trebuie aruncat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare pentru o perioadă unică de mai puțin 24 de ore nu afectează advers stabilitatea Pelgraz.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Limited

Sage House, 319 Pinner Road

North Harrow, Middlesex HA1 4HF

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1313/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2018.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2018.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pelgraz 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 6 mg pegfilgrastim* în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie ADN recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă pre-umplută conține sorbitol (E420) 30 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru boli maligne (cu excepția leucemiei mieloidе cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Pelgraz trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Pelgraz este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pelgraz la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Pelgraz este pentru administrare subcutanată.

Injectiile trebuie administrate subcutanat la nivelul coapsei, abdomenului sau al părții superioare a brațului. Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării medicamentelor biologice, în fișa pacientului trebuie în mod clar înregistrată denumirea comercială a medicamentului administrat.

Leucemie mieloidă acută (LMA)

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu LMA de novo (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastim nu au fost stabilite în LMA; prin urmare trebuie folosit cu atenție la acest grup de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare poate promova creșterea celulelor mieloidе in vitro, efecte similare putând să apară in vitro și la anumite celule non-mieloidе.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizată la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloidе cronice și LMA.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastim la bolnavii cu LMA de novo cu vârsta sub 55 de ani cu citogeneză t(15;17).

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP)

Nu s-au evaluat în mod adecvat siguranța și eficacitatea Pelgraz în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge la pacienți sau donori sănătoși.

Alte precauții speciale

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu imagini radiologice pozitive tranzitorii la nivelul osului. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele imaginilor radiologice osoase.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 50 mg sorbitol per fiecare unitate de volum, care este echivalent cu 30 mg per doză de 6 mg.

Pelgraz conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doza de 6 mg, deci practic „nu conține sodiu”.

Toți pacienții

Dopul pentru acul seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloidе cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat cu cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastim a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Folosirea simultană de Pelgraz cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la bolnavi. La modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nici o interacțiune a pegfilgrastimului cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Informațiile referitoare la excreția pegfilgrastim/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, un risc asupra nou-născuților/sugarilor neputând fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu pegfilgrastim ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan

la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastim nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Criză sidemică ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²		
Tulburări ale sistemului imun			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹				
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie la adult ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară	
Tulburări gastrointestinale	Greață ¹				
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută) ^{1, 2} ; Vasculită cutanată ^{1, 2}		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii durere musculoscheletică, durere cervicală)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²		
Tulburări generale și la nivelul la locului de administrare		Durere la locul injectării ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²		
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ ; Creșteri pasagere ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹		

▼ **Denumirea comercială a medicamentului** Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă **Compoziția calitativă și cantitativă** Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ramucirumab 10 mg. Fiecare flacon a 10 ml (50 ml) conține ramucirumab 100 mg (500 mg). Ramucirumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG1 produs în celule murine (NS0) prin tehnologia ADN recombinant. **Excipient cu efect cunoscut** Fiecare flacon a 10 ml (50 ml) conține sodiu aproximativ 17 mg (85 mg). **Forma farmaceutică** Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă și încoloră până la gălbuie, cu un pH de 6,0. **Indicații terapeutice:** Cyramza în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu **neoplasm gastric** în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină și în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat. Cyramza în asociere cu FOLFIRI (irinotecan, acid folinic și 5-fluorouracil), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu **cancer colo-rectal metastatic** (CCRm) la care boala a progresat în timpul sau după tratamentul cu bevacizumab, oxaliplatină și o fluoropirimidină. Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu **cancer pulmonar fără celule mici** care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR). Cyramza în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină. Cyramza în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu **carcinom hepatocelular** în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib. **Doze și mod de administrare** Tratamentul cu ramucirumab trebuie inițiat și supravegheat de medici oncologi. Vezi RCP complet **Mod de administrare** Cyramza este pentru administrare intravenoasă. După diluare, Cyramza se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase pe durata a aproximativ 60 de minute. **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. La pacienții cu CPFCM, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare** **Trasabilitate** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. **Evenimente tromboembolice arteriale (ETA).** **Perforații gastro-intestinale.** **Sângerări severe.** **Hemoragia pulmonară în CPFCM.** **Hipertensiune arterială (HTA).** **Vindecare deficitară a plăgilor.** **Insuficiență hepatică.** **Fistule.** **Proteinurie.** **Stomatită.** **Insuficiență renală.** **Pacienți vârstnici cu CPFCM.** **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase între ramucirumab și paclitaxel. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Cyramza și trebuie informate cu privire la riscurile potențiale existente în cazul sarcinii și pentru făt. **Sarcina** Cyramza nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. **Alăptarea** Nu se cunoaște dacă ramucirumab se excretă în laptele uman. **Fertilitatea** Nu există date cu privire la efectul ramucirumab asupra fertilității la om. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** Cyramza nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse** **Rezumatul profilului de siguranță** Cele mai grave reacții adverse asociate tratamentului cu ramucirumab au fost: Perforație gastro-intestinală. Hemoragie gastrointestinală severă. Evenimente tromboembolice arteriale. Cele mai frecvente reacții adverse observate în monoterapie sunt: edem periferic, hipertensiune arterială, diaree, durere abdominală, cefalee, proteinurie și trombocitopenie. Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în combinație cu chimioterapie sunt: fatigabilitate/astenie, neutropenie, diaree, epistaxis și stomatită. Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în combinație cu erlotinib sunt: infecții, diaree, hipertensiune arterială, stomatită, proteinurie, alopecie și epistaxis. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj** Nu există date privind supradozajul la om. **Lista excipienților** Histidină Histidină monoclorhidrat Clorură de sodiu Glicină (E640) Polisorbat 80 (E433) Apă pentru preparate injectabile **Incompatibilități** Cyramza nu trebuie administrat sau amestecat cu soluții de dextroză. **Perioada de valabilitate** **Flacon sigilat** 3 ani. **După diluare** Preparată conform instrucțiunilor, soluțiile perfuzabile de Cyramza nu conțin conservanți cu rol antimicrobian. **Precauții speciale pentru păstrare** A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului** Soluție de 10 ml (50 ml) în flacon (sticlă tip I) cu dop de cauciuc din clorobutil, un capac de aluminiu și capac de polipropilenă. Ambalaj cu 1 sau 2 flacoane a 10 ml. Ambalaj cu 1 flacon a 50 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare** A nu se agita flaconul. Pregătiți soluția perfuzabilă folosind tehnica aseptică pentru a asigura că soluția pregătită este sterilă. Fiecare flacon este destinat pentru utilizare unică. Nu congelați sau nu agitați soluția perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. **Deținătorul APP** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda **Numărul (ele) de APP** EU/1/14/957/001-003 **Data primei autorizări:** 19 decembrie 2014 **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 26 septembrie 2019 **Data revizuirii textului** Ianuarie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Kisqali - Informații abreviate de prescriere

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. **Denumirea comercială a medicamentului.** Kisqali 200 mg comprimate filmate. **Compoziția și forma farmaceutică.** Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg. **Indicații terapeutice.** Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară. La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH). **Doze și mod de administrare.** Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. Kisqali trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a le înghiți. Comprimatele nu trebuie ingerate dacă sunt rupte, sfărâmate sau nu sunt intacte. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacienta prezintă beneficii clinice în urma terapiei sau până la apariția toxicității inacceptabile. Kisqali trebuie administrat în asociere cu letrozol 2,5 mg, cu un alt inhibitor de aromatază sau cu fulvestrant 500 mg. Când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază, inhibitorul de aromatază trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) inhibitorului de aromatază pentru detalii suplimentare. Când Kisqali este utilizat în asociere cu fulvestrant, fulvestrant se administrează intramuscular în zilele 1, 15 și 29 și ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați RCP-ul fulvestrant pentru detalii suplimentare. Tratamentul la femeile în premenopauză și perimenopauză cu asocieri aprobate cu Kisqali trebuie să includă și un agonist LHRH în conformitate cu practica clinică locală. Pentru controlul reacțiilor adverse severe sau intolerabile, pot fi necesare întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a administrării dozei de Kisqali. **Grupe speciale de pacienți.** *Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză inițială de 400 mg. Trebuie procedat cu precauție la paciențele cu insuficiență renală severă, cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. *Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară. Ribociclib nu a fost studiat la paciențele cu cancer mamar, cu insuficiență hepatică moderată și severă. *Copii și adolescenți.* Siguranța și eficacitatea Kisqali la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. *Vârstnici:* Nu este necesară ajustarea dozelor la paciențele cu vârsta peste 65 ani. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă, arahide, soia sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** *Boală viscerală critică.* Eficacitatea și siguranța ribociclib nu au fost studiate la paciențele cu boală viscerală critică. *Neutropenie.* În funcție de severitatea neutropeniei, este posibil să fie necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv. *Toxicitate hepatobiliară.* Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, trebuie monitorizată funcția hepatică. *Prelungirea intervalului QT.* EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la paciențele cu valori QTcF mai mici de 450 msec. Examenul EKG trebuie repetat la aproximativ ziua 14 din primul ciclu și la începutul celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată a electroliților serici (inclusiv potasiu, calciu, fosfor și magneziu) înainte de inițierea tratamentului, la începutul primelor 6 cicluri și, apoi, conform indicațiilor clinice. Orice modificare trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali și în timpul acestuia. *Reacții cutanate severe.* La administrarea tratamentului cu Kisqali a fost raportată necroliza epidermică toxică (NET). Dacă apar semne și simptome care sugerează reacții cutanate severe (de exemplu, erupții cutanate generalizate progresive, deseori însoțite de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), administrarea Kisqali trebuie întreruptă imediat. *Substraturi ale CYP3A4.* Ribociclib este un inhibitor potent al CYP3A4 la doza de 600 mg și un inhibitor moderat al CYP3A4 la doza de 400 mg. Astfel, ribociclib poate interacționa cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP3A4. *Femei la vârsta fertilă.* Trebuie să se recomande femeilor la vârsta fertilă să utilizeze o metodă eficace de contracepție în timp ce administrează Kisqali și timp de minimum 21 zile de la ultima doză. *Lecitină din soia.* Kisqali conține lecitină din soia. Paciențele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze Kisqali. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.** Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai următoarele: claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, verapamil și voriconazol. Pacientelor li se recomandă să evite consumul de rodii sau suc de rodii și grepfruit sau suc de grepfruit. Acestea sunt cunoscute a inhiba enzimele citocromului CYP3A4 și pot crește expunerea la ribociclib. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai fenitoină, rifampicină, carbamazepină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie evitată administrarea concomitentă a ribociclib în doză de 600 mg cu următoarele substraturi CYP3A4: alfuzosin, amiodaronă, cisapridă, pimizidă, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam. Trebuie evitată administrarea concomitentă a Kisqali cu medicamente cu un potențial cunoscut de a prelungi intervalul QT, cum sunt medicamente antiaritmice (inclusiv și nu numai amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol), și alte medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QT (inclusiv și nu numai clorochină, halofantrin, claritromicină, ciprofloxacina, levofloxacina, haloperidol, metadonă, moxifloxacina, bepridil, pimizidă și ondansetron administrat intravenos). De asemenea, nu se recomandă administrarea Kisqali în asociere cu tamoxifen. Kisqali poate fi administrat cu sau fără alimente. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.** Existența sarcinii trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu Kisqali. Femeile aflate la vârsta fertilă care administrează Kisqali trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră) pe durata terapiei și timp de minimum 21 zile de la întreruperea tratamentului cu Kisqali. Pe baza datelor la animale, ribociclib poate avea un impact negativ asupra fătului când este administrat la femei gravide. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.** Kisqali poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientelor trebuie să li se recomande să procedeze cu precauție când conduc vehicule sau folosesc utilaje în cazul în care prezintă fatigabilitate, amețeli sau vertij în timpul tratamentului cu Kisqali. **Reacții adverse.** *Foarte frecvente:* infecții, neutropenie, leucopenie, anemie, limfopenie, apetit alimentar scăzut, cefalee, amețeli, dispnee, tuse, greață, diaree, vărsături, constipație, stomatită, durere abdominală, dispepsie, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, dursalgie, fatigabilitate, edem periferic, astenie, febră cu valori mari, valori anormale ale analizelor funcției hepatice. *Frecvente:* trombocitopenie, neutropenie febrilă, hipocalcemie, hipokaliemie, hipofosfatemie, vertij, hiperlacrimație, xerofalmie, sincopă, disgeuzie, hepatotoxicitate, eritem, xerodermie, vitiligo, xerostomie, durere orofaringiană, creatininemie crescută, interval QT prelungit pe electrocardiogramă. *Cu frecvență necunoscută:* necroliză epidermică toxică (NET). **Supradozaj.** Există numai o experiență limitată privind cazuri raportate de supradozaj cu Kisqali. În caz de supradozaj, pot apărea simptome precum greață și vărsături. În plus, poate apărea toxicitate hematologică (de exemplu: neutropenie, trombocitopenie) și o posibilă prelungire a intervalului QTc. În toate cazurile de supradozaj, trebuie inițiată asistență generală de susținere a funcțiilor vitale. **Perioada de valabilitate.** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare.** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Deținătorul APP:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriion Road, Dublin 4, Irlanda; **Numerale autorizăției de punere pe piață:** EU/1/17/1221/001-012. **Data primei autorizări:** 22 august 2017. **Data revizuirii textului:** 27 mai 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mekinist - Informații abreviate de prescriere

Denumirea comercială a medicamentului. Mekinist 0,5 mg sau 2 mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă.** Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid echivalent cu trametinib 0,5 mg, respectiv trametinib 2 mg. **Forma farmaceutică.** Comprimat filmat (comprimat). **Indicații terapeutice.** Trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă. Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600. **Doze și mod de administrare.** Doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi. Se recomandă ca pacienții să continue tratamentul cu trametinib până ce nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate. În contextul tratamentului adjuvant al melanomului, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă nu are loc recidiva bolii sau dacă nu apare toxicitate inacceptabilă. Modificarea dozei. Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o reducere a dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului. Nu sunt recomandate modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat scuamos (cuSCC) sau melanomului primar nou (a se vedea RCP al dabrafenib pentru detalii suplimentare). **Populații speciale.** Vârstnici: Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta >65 ani. Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea trametinib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost stabilite. **Mod de administrare.** Trametinib trebuie administrat oral cu un pahar plin cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate și nu trebuie amestecate cu alimente, ci administrate cel puțin cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă. Se recomandă administrarea dozei de trametinib la aceeași oră în fiecare zi. Când trametinib și dabrafenib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib. **Contraindicații.** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Pirexie. A fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. Incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea concomitentă. La pacienții cărora li s-a administrat trametinib concomitent cu dabrafenib, febra poate fi însoțită de rigiditate severă, deshidratare și hipotensiune care, în unele cazuri, pot duce la insuficiență renală acută. Când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib și temperatura pacientului este ≥38,5oC, vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib pentru modificări ale dozei de dabrafenib. Neoplazii noi. Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC.). Au fost raportate cazuri de cuSCC (inclusiv keratoacantom) la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib. Cazurile de cuSCC pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului. Melanom primar nou. Au fost raportate cazuri de melanom primar nou la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib. Căzurile de melanom primar nou pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului. Afecțiuni maligne non-cutanate. Pe baza mecanismului său de acțiune, administrarea dabrafenib poate crește riscul apariției neoplaziilor non-cutanate când sunt prezente mutații RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib în neoplaziile cu mutație RAS când aceste este administrat în asociere cu dabrafenib. Pancreatită. A fost raportată pancreatită la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib în studiile clinice. Tulburări de vedere: Afecțiuni asociate cu tulburări de vedere, inclusiv DEPR și OVR, pot apărea în administrarea trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. În studiile clinice, au fost raportate, de asemenea, uveită și iridociclită la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib. Hemoragie. Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă. S-a raportat că trametinib scade FEVS, când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Insuficiență renală. Insuficiența renală a fost identificată la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib în studiile clinice. Evenimente hepatice. Se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib. Hipertensiune arterială. S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu trametinib, administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib, la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existent. Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită. Au fost raportate cazuri de pneumonită sau BPI în studiile clinice. Trametinib nu trebuie administrat pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și constatări pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltratii, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice. Administrarea de trametinib trebuie oprită definitiv la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament. Dacă trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză. Eruptii cutanate tranzitorii. Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la circa 60% dintre pacienți în studiile cu trametinib în monoterapie și la aproximativ 24% dintre pacienți când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Rabdomioliză. A fost raportată rabdomioliză la pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP): Embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă pot apărea când trametinib este utilizat în asociere cu dabrafenib. Reacții adverse cutanate grave: În timpul terapiei asociate cu dabrafenib/trametinib, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate grave (RACG), inclusiv sindromul Stevens Johnson, și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție cu privire la reacțiile cutanate. Dacă apar semnele și simptomele RACG, se va întrerupe administrarea dabrafenib și trametinib. Tulburări gastro-intestinale: Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv evoluție letală, au fost raportate la pacienții la care se administrează trametinib în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.** Efectele altor medicamente asupra trametinib. Interacțiunile cu alte medicamente prin intermediul enzimelor hidrolitice nu pot fi excluse și ar putea influența expunerea la trametinib. Se recomandă precauție când se administrează concomitent trametinib cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai P-gp (de exemplu, verapamil, ciclosporină, ritonavir, chinidină, itraconazol). Efectele trametinib asupra altor medicamente. Este probabil ca trametinib să afecteze semnificativ procesele farmacocinetice ale altor medicamente prin intermediul interacțiunii cu enzimele CYP sau transportorii. Trametinib poate conduce la inhibarea temporară a substraturilor BCRP (de ex. pitavastatină) în intestine, care poate fi minimalizată cu o doză decalată (la 2 ore distanță) a acestor agenți și trametinib. Administrarea concomitentă cu dabrafenib. Când trametinib este administrat concomitent cu dabrafenib, se recomandă consultarea RCP-ului dabrafenib cu privire la interacțiuni. Efectele alimentației asupra trametinib. Pacienții trebuie să ia trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă din cauza efectelor alimentelor asupra absorbției trametinib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.** Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei. Pacientele aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu trametinib și timp de 16 săptămâni după întreruperea acestuia. În prezent nu se cunoaște dacă trametinib afectează contraceptivele hormonale. Pentru prevenirea unei sarcini, pacientelor care folosesc contraceptive hormonale li se recomandă întrebuintarea unei metode suplimentare sau alternative pe durata tratamentului și timp de 16 săptămâni după întreruperea acestuia. Utilizarea dabrafenib poate determina reducerea eficacității contraceptiveilor hormonale, prin urmare, trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, cum este o metodă de tip barieră, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Sarcina. Nu există studii corespunzătoare sau bine controlate asupra trametinib la femeile gravide. Alăptarea. Nu se cunoaște dacă trametinib se excretă în laptele uman. Trametinib nu trebuie administrat femeilor care alăptează. Fertilitatea. Nu există date pentru trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, privind fertilitatea la om. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.** Trametinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse - Trametinib în monoterapie: Foarte frecvente** (≥ 1/10) sunt: hipertensiune arterială, hemoragie, tusedispnee, diaree, greață, vomă, constipație, dureri abdominale, xerostomie, erupție cutanată tranzitorie, dermatită acneiformă, piele uscată, prurit, alopecie, oboaseală, edem periferic, pirexie, aspartat aminotransferază crescută. **Frecvente** (≥ 1/100 și < 1/10): foliculită, paronichie, celulită, erupții cutanate pustulare, anemie, hipersensibilitate, deshidratare, vedere încețoșată, edem periorbital, tulburări de vedere, insuficiență ventriculară stângă, scăderea fracției de ejeție, bradicardie, limfedem, pneumonită, stomatită, eritem, sindromul eritrodizesteziei palmo-plantară, fisuri cutanate, piele crăpată, edem facial, inflamații ale mucoasei, astenie, alanin aminotransferază crescută, fosfatază alcalină în sânge crescută, creatin fosfokinază în sânge crescută. **Mai puțin frecvente** (≥ 1/1000 și < 1/100): corioretinopatie, edem papilar, dezlipire de retină, ocluzia venei retiniene, insuficiență cardiacă, boală pulmonară interstițială, perforație gastro-intestinală, colită, rabdomioliză.**Reacții adverse - Administrare concomitentă de trametinib și dabrafenib: Foarte frecvente** (≥ 1/10): rinofaringită, apetit alimentar scăzut, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, hemoragie, tuse, durere abdominală, constipație, diaree, greață, vărsături, xerodermie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, dermatită acneiformă, eritem, artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare, fatigabilitate, frisoane, astenie, edem periferic, febră, boală asemănătoare gripei, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei. **Frecvente** (≥ 1/100 și < 1/10): infecție a căilor urinare, celulită, foliculită, paraniții, erupții cutanate tranzitorii pustulare, carcinom cutanat scuamos, papilom, keratoză seboreică, neutropenie, anemie, trombocitopenie, leucopenie, deshidratare, hiponatremie, hipofosfatemie, hiperglicemie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, uveită, fracție de ejeție ventriculară redusă, hipotensiune arterială, limfoedem, dispnee, xerostomie, stomatită, dermatită acneiformă, keratoză actinică, sudorație nocturnă, hiperkeratoză, alopecie, sindrom eritrodizestezic palmo-plantar, leziune cutanată, hiperhidroză, paniculită, fisuri cutanate, fotosensibilitate, inflamația mucoaselor, edem facial, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale gamma-glutamyltransferazei, valori crescute ale creatin fosfokinazei. **Mai puțin frecvente** (≥1/1000 și < 1/100): melanom primar nou, acrochordon (fibroma pendulum), hipersensibilitate, corioretinopatie, desprindere retiniană, edem periorbital, bradicardie, pneumonită, pancreatită, colită, insuficiență renală, nefrită. **Rare:** perforație gastro-intestinală. **Cu frecvență gastro-intestinală. Cu frecvență necunoscută:** Sindrom Stevens-Johnson, reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice, dermatită exfoliativă generalizată. **Supradozaj.** Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie inițiată terapia de suport, cu monitorizarea necesară, dacă este cazul. **Perioada de valabilitate:** Flacon nedesfăcut: 2 ani. Flacon desfăcut: 30 zile la o temperatură maximă de 30°C. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Păstrați flaconul bine închis. **Deținătorul APP:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda; **Numerele autorizației de punere pe piață:** EU/1/14/931/001; EU/1/14/931/001-002 și EU/1/14/931/005; EU/1/14/931/005-006. **Data primei autorizări:** 30 iunie 2014. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 14 februarie 2019. **Data revizuirii textului:** 15 ianuarie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) http://www.ema.europa.eu.

Tafinlar - Informații abreviate de prescriere

Denumirea comercială a medicamentului: Tafinlar 50 mg sau 75 mg capsule. **Forma farmaceutică:** Capsulă. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a 50 mg, respectiv 75 mg de dabrafenib. **Indicații terapeutice:** Dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. În contextul tratamentului adjuvant al melanomului, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă nu are loc recidiva bolii sau dacă nu apare toxicitate inacceptabilă. *Modificarea dozei.* Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei sau întreruperea temporară/oprirea tratamentului. Capsulele de dabrafenib sunt disponibile în două versiuni, de 50 mg și 75 mg, pentru o gestionare eficientă a situațiilor în care se impune modificarea dozei. **Populații speciale: Vârstnici:** Nu este necesară o modificare a dozei inițiale la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani. *Insuficiență renală:* Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. În insuficiența renală severă, se recomandă administrarea cu precauție. *Insuficiență hepatică.* Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. În insuficiența hepatică moderată și severă, se recomandă administrarea cu precauție. *Copii și adolescenți.* Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Pirexie.** Au fost identificate evenimente febrile neinfecțioase, definite ca febră, însoțită de rigiditate severă, deshidratare, hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută de origine prerenală la persoanele cu funcție renală normală la momentul inițial. Incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea terapiei combinate. Monitorizarea creatininei serice si a functiei renale este necesara. Pentru gestionarea persoanelor ar trebui utilizat ghidul de ajustare a dozelor. *Neoplazii noi.* Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când dabrafenib este utilizat în monoterapie sau în asociere cu trametinib. *Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC.).* La pacienții tratați cu dabrafenib, în monoterapie sau în asociere cu trametinib, au fost raportate cazuri de cuSCC (inclusiv keratoacantom). Se recomandă evaluarea dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, lunar pe toată durata acestuia și până la șase luni după încheierea tratamentului împotriva cuSCC. Monitorizarea trebuie să continue timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu dabrafenib sau până la inițierea unui alt tratament antineoplazic. *Melanom primar, nou apărut.* Monitorizarea pentru leziuni cutanate trebuie să se realizeze conform modalității descrise mai sus pentru cuSCC. *Afecțiuni maligne non-cutanate.* În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați clinic adecvat ceea ce include o examinare clinică adecvată a capului și gâtului la fiecare fiecare 3 luni și un CT al toracelui / abdomenului la fiecare 6 luni. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib. După întreruperea tratamentului cu dabrafenib, monitorizarea afecțiunilor maligne secundare / recurente non-cutanate trebuie continuată timp de până la 6 luni sau până la inițierea unei alte terapii anti-neoplazice. Rezultate anormale trebuie gestionate în acord cu practicile clinice. *Pancreatită.* În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită. *Uveită:* Se recomanda monitorizarea pacientilor cu semne si simptome vizuale de-a lungul terapiei. *Hemoragie.* Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib. *Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă.* S-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Vă rugăm să consultați RCP al trametinib pentru informații suplimentare. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib. *Insuficiență renală.* A fost identificată insuficiența renală la < 1 % dintre pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și la ≤1 % dintre pacienții tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Creatinina serică trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului. Dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie întrerupt după caz. *Evenimente hepatice.* Au fost raportate evenimente hepatice adverse în cadrul studiilor clinice cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib. Se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib. *Hipertensiune arterială.* S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib, la pacienții cu sau fără hipertensiune arterială pre-existent. *Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită.* Au fost raportate cazuri de pneumonită sau BPI în studiile clinice cu dabrafenib în asociere cu trametinib. *Erupții cutanate tranzitorii.* În studiile clinice, au fost observate erupții cutanate tranzitorii la circa 25% dintre pacienți când dabrafenib este utilizat în asociere cu trametinib. *Rabdomioliză.* A fost raportată rabdomioliză la pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. *Prelungirea intervalului QT-* Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electroliților (incluzând magneziu) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu dabrafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. *Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP):* Embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă pot apărea când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib. *Reacții adverse cutanate grave.* În timpul terapiei asociate cu dabrafenib/trametinib, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate grave (RACG), inclusiv sindromul Stevens Johnson, și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau care pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție cu privire la reacțiile cutanate. Dacă apar semnele și simptomele RACG, se va întrerupe administrarea dabrafenib și trametinib. *Tulburări gastro-intestinale.* Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv cu evoluție letală, au fost raportate la pacienții la care se administrează dabrafenib în asociere cu trametinib. *Efectele altor substanțe asupra dabrafenib.* Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib. Agenții care măresc pH-ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib și astfel trebuie să fie evitați pe cât posibil. *Efectele dabrafenib asupra altor substanțe.* Dabrafenib este un inductor al enzimelor metabolice, care poate determina o pierdere a eficacității multora dintre medicamentele utilizate frecvent. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Este necesară precauție atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketocoazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir). Evitați asocierea cu inductori puternici ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (Hypericum perforatum)). *Efectele dabrafenib asupra altor medicamente.* Dabrafenib este un inductor enzimatic care accelerează sinteza enzimelor cu rol în metabolismul medicamentelor, inclusiv CYP3A4, CYP2Cs și CYP2B6 și care poate accelera sinteza proteinelor transportatoare. Acest lucru are ca efect reducerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste enzime și poate afecta unele medicamente transportate. Reducerea concentrațiilor plasmatice poate determina pierderea sau diminuarea efectelor clinice ale medicamentelor respective. *Efectele alimentelor asupra dabrafenib.* Dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, trebuie să fie administrat pacienților cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin 2 ore după masă din cauza efectului alimentelor asupra absorbției acestuia. *Copii și adolescenți.* Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei.** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea administrării dabrafenib și timp de 16 săptămâni de la ultima doză de trametinib când este administrat în asociere cu dabrafenib. Dabrafenib poate scădea eficacitatea contraceptiveilor hormonale orale sau a oricăror contraceptive hormonale sistemice; prin urmare, se recomandă utilizarea unei metode alternative eficiente de contracepție. *Sarcina.* Nu există date privind utilizarea dabrafenib de către femeile gravide. *Alăptarea.* Nu se cunoaște dacă dabrafenib se excretă în laptele uman. *Fertilitatea.* Nu există date privind fertilitatea la om privind dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Dabrafenib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse - Dabrafenib în monoterapie: Foarte frecvente** (≥ 1/10) sunt: papilom, scăderea poftei de mâncare, cefalee, tuse, greață, vărsături, diaree, hiperkeratoză, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, sindromul eritrodizesteziei palmo-plantare, artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților, pirexie, oboaseală, tremurături, astenie. **Frecvente** (≥ 1/100 și < 1/10): carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoză seboreică, acrochordon (papilom cutanat), carcinom cu celule bazale, hipofosfatemie, hiperglicemie, constipație, uscăciunea pielii, prurit, keratoză actinică, leziuni ale pielii, eritem, fotosensibilitate, infecție respiratorie acută. **Mai puțin frecvente** (≥ 1/1000 și < 1/100): melanom primar, nou apărut, hipersensibilitate, uveită, pancreatită, paniculită, insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefrită. **Cu frecvență necunoscută:** Sindrom Stevens Johnson, reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice, dermatită exfoliativă generalizată. **Reacții adverse - Administrare concomitentă de dabrafenib și trametinib: Foarte frecvente** (≥ 1/10) sunt: rinofaringită, neutropenie, apetit alimentar scăzut, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, hemoragie, tuse, durere abdominală, constipație, diaree, greață, vărsături, xerodermie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, eritem, artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare, fatigabilitate, frisoane, astenie, edem periferic, febră, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, boală asemănătoare gripei. **Frecvente** (≥ 1/100 și < 1/100): infecție a căilor urinare, celulită, foliculită, paraniții, erupții cutanate tranzitorii pustulare, carcinom celular cutanat scuamos, papilom, keratoză seboreică, anemie, trombocitopenie, leucopenie, deshidratare, hiponatremie, hipofosfatemie, hiperglicemie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, uveită, fracție de ejeție ventriculară redusă, hipotensiune arterială, limfoedem, dispnee, xerostomie, stomatită, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale gamma-glutamyltransferazei, valori crescute ale creatin fosfokinazei, dermatită acneiformă, keratoză actinică, sudorație nocturnă, hiperkeratoză, alopecie, sindrom eritrodizestezic palmo-plantar, leziune cutanată, hiperhidroză, paniculită, fisuri cutanate, inflamația mucoaselor, edem facial, fotosensibilitate. *Mai puțin frecvente* (≥1/1000 și < 1/100): melanom primar nou, acrochordon (papilom cutanat), hipersensibilitate, corioretinopatie, desprindere retiniană, edem periorbital, bradicardie, pneumonită, pancreatită, nefrită, insuficiență renală, perforație gastro-intestinală, colită. *Rare: perforație gastro-intestinală.* **Frecvență necunoscută:** miocardită. **Supradozaj:** Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu dabrafenib. **Perioada de valabilitate:** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare:** Pentru acest medicament nu sunt necesare condiții de păstrare speciale. **Deținătorul APP:** Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda; **Numerele autorizației de punere pe piață:** EU/1/13/865/001- 004. **Data primei autorizari:** 26 August 2013. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 8 mai 2018. **Data revizuirii textului:** 15 ianuarie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului(EMA) http://www.ema.europa.eu.

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg*. După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml*. Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 cu acțiune împotriva ligandului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) modificat la nivelul regiunii Fc, produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant. **Indicații terapeutice:** Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) avansat local sau metastazat, la pacienți adulți: după tratament anterior cu chimioterapie cu saruri de platin, sau care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq$ 5%. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiența în tratamentul cancerului. Pacienții având CU anterior netratat, trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat. Doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Mod de administrare: Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Tecentriq trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute. **Durata tratamentului.** Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab. În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul $\leq$ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad

4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală. Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Femei aflate în perioada fertilă: Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab. Sarcina: Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea și funcția de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcina au evidențiat că inhibarea cail PD L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată imun a fătului în dezvoltare, provocând deces fetal. Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului de acțiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort și naștere de feți decedate. Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează placentă, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mama la fătul în dezvoltare. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab. Alăptarea: Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să fie prezent în primul lapte și ulterior în cantități mai mici. Nu se poate exclude un risc pentru nou-nascuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Fertilitatea: Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere; cu toate acestea, pe baza unui studiu cu durata de 26 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, atezolizumab a avut un efect asupra ciclului menstrual, la o ASC estimată de aproximativ 6 ori ASC la pacienții tratați cu doza recomandată și acest efect a fost reversibil. Nu au existat efecte asupra organelor de reproducere masculine. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje: Tecentriq are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor. Reacții adverse: Siguranța atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 3178 pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse ($> 10\%$) au fost fatigabilitatea (35,9%), scăderea apetitului alimentar (25,5%), greața (23,5%), tusea (20,8%), dispneea (20,5%), pirexia (20,1%), diareea (19,7%), erupțiile cutanate tranzitorii (19,5%), durerea musculo-scheletică (15,4%), durerea de spate (15,3%), vărsăturile (15,0%), astenia (14,5%), artralgia (13,9%), pruritul (12,6%) și infecțiile la nivelul tractului urinar (11,6%). Perioada de valabilitate. Flacon nedeschis 3 ani. Soluție diluată. Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi $\leq 30^{\circ}\text{C}$ și pentru cel mult 30 de zile la $2-8^{\circ}\text{C}$ din momentul pregătirii. Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore, la temperatura de $2-8^{\circ}\text{C}$ sau 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de aseptie controlate și validate. Precauții speciale pentru păstrare: A se pastra la frigider ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. DAPP: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania. Natura și conținutul ambalajului: Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și un capac detașabil de plastic de culoare gri, conținând 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Cutie cu un flacon. Numărul autorizației de punere pe piață: EU/1/17/1220/001. Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017. Data ultimei revizuirii a textului: 13 Mai 2020.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Acest material este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății. Vă rugăm să raportați evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului cu medicamente Roche la

romania.drug_safety@roche.com și www.anm.ro

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de 14 ml de concentrat conține pertuzumab 420 mg la o concentrație de 30 mg/ml. După diluare, un ml de soluție conține aproximativ 3,02 mg pertuzumab pentru doza inițială și aproximativ 1,59 mg pertuzumab pentru doza de întreținere. Pertuzumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN recombinant.

Indicații terapeutice

Cancer mamar metastazat: Perjeta este indicat pentru utilizare în asociere cu trastuzumab și docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Cancerul mamar incipient: Perjeta este indicat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pentru:

- tratament neoadjuvant la pacienți adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență.
- tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Perjeta trebuie inițiat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice. Perjeta trebuie administrat de către personal medical specializat în controlul anafilaxiei și într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare. Pacienții tratați cu Perjeta trebuie să aibă un status al tumorii HER2-pozitiv, definit printr-un scor 3+ determinat prin imunohistochimie (IHC) și/sau un raport $\geq 2,0$ evaluat printr-o metodă validată de hibridizare in situ (ISH). Pentru asigurarea acurateții și reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate într-un laborator specializat, care poate asigura validarea procedurilor de testare. Pentru instrucțiuni complete referitoare la performanța metodei și interpretare, vă rugăm să consultați prospectele testelor validate pentru HER2.

Doze: Doza inițială de încărcare recomandată de Perjeta este de 840 mg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 60 minute, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 420 mg administrată pe o durată de 30 până la 60 minute. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30- 60 minute după terminarea fiecărei perfuzii. Perioada de supraveghere trebuie să se încheie înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau de chimioterapie. Perjeta si trastuzumab trebuie administrate consecutiv și nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Perjeta si trastuzumab se pot administra în orice ordine. Atunci când se administrează cu Perjeta, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

• o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare recomandată de trastuzumab este de 8 mg/kg greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală.

fie ca

• o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului. În cazul pacienților care urmează tratament cu taxani, Perjeta si trastuzumab trebuie administrate înainte de taxani. Atunci când se administrează cu Perjeta, doza inițială recomandată de docetaxel este de 75 mg/m², și doza următoare crescută la 100 mg/ m² în funcție de schema terapeutică aleasă și de tolerabilitatea dozei inițiale. Alternativ, doza de docetaxel poate fi de 100 mg/m² o după o schemă de tratament la 3 săptămâni la început, din nou în funcție de schema terapeutică aleasă. Dacă este utilizată o schemă de tratament pe bază de carboplatină, doza recomandată de docetaxel pe toata durata este de 75 mg/m² (fără creșterea dozei). Atunci când se administrează Perjeta în tratamentul adjuvant, doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m², o dată pe săptămână, timp de 12 cicluri. Medicamentele trebuie administrate consecutiv și nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Perjeta și trastuzumab se pot administra în orice ordine. Dacă pacientului i se administrează docetaxel, acesta trebuie administrat după Perjeta și trastuzumab. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30 până la 60 minute după fiecare perfuzie cu Perjeta și înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau docetaxel.

Cancer mamar metastazat: Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab și docetaxel. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, chiar dacă tratamentul cu docetaxel este întrerupt.

Cancerul mamar incipient: În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu tratament neoadjuvant cu trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru neoplasmul cancerul mamar incipient. În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale.

Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antraciclina și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia. **Mod de administrare:** Perjeta se administrează prin perfuzie intravenoasă. Aceasta nu trebuie administrată prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Pentru doza inițială, se recomandă o durată a perfuziei de 60 de minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, următoarele perfuzii se pot administra pe o durată de 30 minute până la 60 minute.

Contraindicații

Hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Disfuncție ventriculară stângă (inclusiv insuficiență cardiacă congestivă)

S-au raportat scăderi ale FEVS cu medicamente care blochează activitatea HER2, incluzând Perjeta. Incidența disfuncției sistolice ventriculare stângă (DVS) simptomatice [insuficiență cardiacă congestivă] a fost mai ridicată la pacienții tratați cu Perjeta în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu trastuzumab și chimioterapie. Pacienții care au fost tratați anterior cu antraciclina sau au făcut radioterapie în zona toracelui pot prezenta un risc mai mare de scăderi ale FEVS. Majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă simptomatică raportate în cazul tratamentului adjuvant s-au înregistrat la pacienții care au urmat chimioterapie pe bază de antraciclina.

Reacții la administrarea perfuziei

Tratamentul cu Perjeta a fost asociat cu reacții cauzate de perfuzie inclusiv evenimente cu o evoluție letală. Se recomandă o supraveghere atentă a pacientului pe durata și timp de 60 minute după prima perfuzie și pe durata și timp de 30-60 minute după perfuziile următoare cu Perjeta. Dacă apare o reacție adversă importantă cauzată de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie încetinită sau perfuzia întreruptă și trebuie administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții trebuie evaluați și monitorizați cu atenție pâna la dispariția completă a semnelor și simptomelor. La pacienții cu reacții severe cauzate de perfuzie trebuie să se aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului. Această decizie clinică trebuie să fie bazată pe severitatea reacțiilor adverse anterioare și pe răspunsul la tratamentul administrat pentru reacția adversă.

Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a identifica orice reacție de hipersensibilitate. În timpul tratamentului cu Perjeta au fost raportate cazuri de hipersensibilitate severă, inclusiv anafilaxie și evenimente cu o evoluție letală. Pentru tratarea unor astfel de reacții, trebuie să fie disponibile, pentru a fi utilizate imediat, atât medicamente, cât și echipamente de urgență. Tratamentul cu Perjeta trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasmului sau sindromului de detresă respiratorie acută. Perjeta este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la pertuzumab sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția: Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Perjeta și o perioadă de 6 luni după ultima doză de Perjeta.

Sarcina: Există un număr limitat de date privind administrarea de pertuzumab la femeile însărcinate.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Perjeta nu este recomandată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea: Deoarece anticorpus uman IgG se elimină în laptele matern iar potențialul de absorbție și nocivitatea asupra copilului sunt necunoscute, trebuie să se decidă întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Perjeta pentru mamă.

Fertilitatea: Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale care să evalueze efectul pertuzumabului. Doar foarte puține date sunt disponibile din studiile de toxicitate cu doză repetată, în ceea ce privește riscul pentru efecte adverse asupra organelor de reproducere masculine. Nu s-au observat efecte adverse în cazul maimuțelor femele cynomolgus, mature din punct de vedere sexual, expuse la pertuzumab.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza reacțiilor adverse raportate, Perjeta nu are sau are o influență neglijabilă minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Perjeta pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu utilizeze utilaje până la dispariția simptomelor

Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Perjeta a fost evaluată pe un număr mai mare de 6000 pacienți incluși în studii clinice de fază I, II și III efectuate la pacienți cu diverse tumori maligne și care au fost tratați în principal cu Perjeta administrat în asociere cu alte medicamente antineoplazice. Aceste studii au inclus studiile pivot CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) și APHINITY (n=4804). Siguranța Perjeta a fost concordantă, în general, la nivelul studiilor, deși incidența și cele mai frecvente reacții adverse (RA) la medicament au variat în funcție de administrarea Perjeta ca monoterapie sau cu medicamente antineoplazice administrate concomitent.

Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Soluție diluată: Stabilitatea chimică și fizică după deschidere flaconului a fost demonstrată pentru 24 ore la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Precauții speciale pentru păstrare: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Natura și conținutul ambalajului: Flacon (din sticlă de Tip I) cu un dop (din cauciuc butilic) care conține 14 ml de soluție. Cutie cu 1 flacon.

DAPP: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania

Numărul autorizației de punere pe piață: EU/1/13/813/001

Data primei autorizări: 4 Martie 2013

Data ultimei revizuirii a textului: 5 Iulie 2018

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Alecensa 150 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.**Excipienți cu efect cunoscut:**Fiecare capsulă conține lactoză 33,7 mg (sub formă de monohidrat) și sodiu 6 mg (sub formă de laurilsulfat de sodiu).**Indicații terapeutice:** Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK).Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.**Doze și mod de administrare:**Tratamentul cu Alecensa trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapilor antineoplazice.Este necesară efectuarea unui test validat pentru identificarea statusului ALK în vederea selectării pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv. Statusul NSCLC ALK-pozitiv trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu Alecensa.**Doze.**Doza recomandată de Alecensa este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg). Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg). ***Durata tratamentului:***Tratamentul cu Alecensa trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.***Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:***Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alecensa, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alecensa, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.***Ajustarea dozelor:***Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alecensa. Doza de Alecensa trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alecensa trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi..**Grupe speciale de pacienți:** *Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani).*Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alecensa la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Alecensa la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu vârsta > 80 de ani. *Insuficiență hepatică:*Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) ca boală de fond. Pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie li se administreze o doză de inițiere de 450 mg de două ori pe zi (doză totală de 900 mg). Pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea adecvată (de exemplu, markerii funcției hepatice). *Insuficiență renală:*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Alecensa nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, având în vedere că eliminarea alectinib pe cale renală este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă. *Copii și adolescenți:*Siguranța și eficacitatea Alecensa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*Valori foarte mari ale greutății corporale (> 130 kg).*Deși simulările farmacocinetice cu Alecensa nu indică un grad scăzut al expunerii la pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (> 130 kg), alectinib prezintă o distribuție generalizată, iar studiile clinice cu alectinib au înrolat pacienți cu valori ale greutății corporale situate între 36,9-123 kg. Datele privind pacienții cu greutatea corporală peste 130 kg sunt nu sunt disponibile.**Mod de administrare:**Alecensa este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie desfăcute sau dizolvate. Acestea trebuie administrate împreună cu alimente.

Contraindicații: Hipersensibilitate la alectinib sau la oricare dintre excipienți.Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Pneumopatie interstițială (PI)/pneumonită:În studiile clinice efectuate cu Alecensa s-au raportat cazuri de PI/pneumonită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare sugestive pentru pneumonită. Tratamentul cu Alecensa trebuie întrerupt imediat la pacienții diagnosticați cu PI/pneumonită și se oprește permanent în cazul în care nu se identifică alte cauze posibile ale PI/pneumonitei.Hepatotoxicitate:Creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST) de peste 5 ori față de LSVN, precum și creșterea valorilor bilirubinei de peste 3 ori față de LSVN, au survenit la pacienții înrolați în studiile clinice pivot efectuate cu Alecensa. Majoritatea acestor evenimente au survenit în primele 3 luni de tratament. În studiile clinice pivot cu Alecensa, s-a raportat faptul că trei pacienți cu creșteri ale valorilor AST/ALT de grad 3-4 au avut leziuni hepatice induse de medicament. Creșterile concomitente ale valorilor ALT sau AST ≥ 3 ori față de LSVN și ale bilirubinei totale ≥ 2 față de LSVN, însoțite de valori normale ale fosfatazei alcaline, au survenit la un pacient tratat în studiile clinice efectuate cu Alecensa.Funcția hepatică, inclusiv valorile ALT, AST și bilirubina totală, trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 2 săptămâni pe durata primelor 3 luni de tratament. Prin urmare, monitorizarea trebuie efectuată periodic, deoarece evenimentele pot surveni la interval mai mare de 3 luni, testările efectuându-se mai frecvent la pacienții care prezintă creșteri ale valorilor aminotransferazelor și bilirubinei. În funcție de severitatea reacțiilor adverse, administrarea Alecensa trebuie întreruptă și reluată în doză redusă, sau se oprește permanent.Mialgie severă și creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei (CPK).Mialgia sau durerea musculo-scheletică a fost raportată la pacienții din studiile clinice pivot efectuate cu Alecensa, inclusiv evenimente de gradul 3.În studiile pivot efectuate cu Alecensa, s-au observat creșteri ale valorilor CPK, inclusiv evenimente de gradul 3. În cadrul studiilor clinice (NP28761, NP28673, BO28984), intervalul median până la creșterea de grad 3 a valorilor CPK a fost de 14 zile.Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară pentru care nu se identifică o cauză clară. Valorile CPK trebuie determinate la fiecare două săptămâni în prima lună de tratament și în funcție de starea clinică, la pacienții asimptomatici. Pe baza severității creșterii valorii CPK, administrarea tratamentului cu Alecensa trebuie întreruptă, urmând să fie reluată sau ca doza să fie redusă. Bradicardie. Bradicardia simptomatică poate surveni în cazul utilizării Alecensa.Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate în funcție de starea clinică. Ajustarea dozei nu este necesară în cazul bradicardiei asimptomatice. Dacă pacienții prezintă bradicardie simptomatică sau evenimente care pun în pericol viața, medicamentele administrate concomitent despre care se cunoaște că determină bradicardie, dar și medicamentele antihipertensive trebuie evaluate și tratamentul cu Alecensa trebuie ajustat. Perforația gastro-intestinală.Au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale la pacienții cu risc crescut (de exemplu, istoric de diverticulită, metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal, utilizarea concomitentă a unui medicament cu risc cunoscut de perforație gastro-intestinală) tratați cu alectinib. Trebuie luată în considerare întreruperea alectinibului la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele perforației gastro-intestinale și trebuie să solicite imediat sfaturi medicale, dacă acestea apar.Fotosensibilitate.Fotosensibilitatea la lumina solară a fost raportată în cazul utilizării Alecensa.Pacienților trebuie să li se recomande să evite expunerea prelungită la soare pe durata tratamentului cu Alecensa și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze o cremă de protecție solară cu spectru extins care oferă protecție împotriva radiațiilor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (SPF ≥50), pentru a se proteja împotriva arsurilor solare.

Femei aflate la vârsta fertilă.Alecensa poate provoca efecte nocive la făt atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alecensa, trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa.**Intoleranță la lactoză.**Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit congenital de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.**Conținut de sodiu.**Acest medicament conține sodiu 48 mg per doză zilnică (1200 mg), echivalent cu 2,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.**Fertilitatea, sarcina și alăptarea.****Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție.**Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alecensa. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alecensa trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa.**Sarcina.**Datele provenite din utilizarea Alecensa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Având în vedere mecanismul său de acțiune, Alecensa poate determina efecte nocive la făt dacă este utilizat la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere.Femeile care sunt tratate cu Alecensa care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alecensa sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.**Alăptarea.**Nu se cunoaște dacă alectinib și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alecensa.**Fertilitate.**Nu s-au efectuat studii la animale privind fertilitatea, pentru a evalua efectul Alecensa. În studiile de evaluare a toxicologiei generale, nu s-au observat reacții adverse asupra organelor reproducătoare la niciunul dintre sexe.**Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului (RA) (≥ 20%) au fost constipația (35%), edemul (30%, incluzând edem periferic, edeme, edeme generalizate, edeme oculare, edeme periorbitale, edeme faciale și edeme localizate) și mialgia (28%, incluzând mialgie și durere musculo-scheletică). **Perioada de valabilitate 3 ani.****Precauții speciale pentru păstrare:** Blistere:A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.Flacoane:A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.**Natura și conținutul ambalajului:** Blistere din aluminiu/aluminiu (PA/Alu/PVC/Alu) care conțin 8 capsule.Dimensiunea ambalajului : 224 (4 cutii a câte 56) capsule.Flacon HDPE cu închidere securizată pentru copii și cu un desicant inclus.Mărimea ambalajului: 240 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.**Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață:** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germania.**Numărul(ele) autorizației de punere pe piață.** EU/1/04/300/001; EU/1/16/1169/002.Data primei autorizări: 16 februarie 2017.Data ultimei reînnoiri a autorizației: 1 Decembrie 2017. Data ultimei revizuirii a textului: **03 Aprilie 2020**

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Informații esențiale din Rezumatul caracteristicilor produsului ZYTIGA®

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: ZYTIGA 250 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** abirateronă acetat 250 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** comprimate ovale, albe, marcate cu AA250. **DATE CLINICE: Indicații terapeutice:** ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon: în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică; în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic și la cei cu mCRPC a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel. **Doze și mod de administrare:** 1000 mg (4 comprimate de 250 mg) doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente. **Dozele de prednison sau prednisolon:** pentru mHSPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 5 mg de prednison sau prednisolon. Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon. La pacienții la care nu s-a efectuat castrarea chirurgicală, castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului. În cazul în care se omite o doză zilnică, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. **Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, femei care sunt sau ar putea fi gravide, insuficiență hepatică severă, administrare concomitentă cu RA-223. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** ZYTIGA poate provoca: hipertensiune arterială, hipotensie, retenție de lichide și insuficiență cardiacă apărută ca urmare a excesului de mineralocorticoizi. De aceea, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare (ICC – insuficiență cardiacă congestivă, HTA necontrolată, afecțiuni cardiace ischemice). Înaintea inițierii tratamentului, funcția cardiacă trebuie evaluată și optimizată, iar IC tratată. În timpul tratamentului cu ZYTIGA, TA, potasemia, retenția de lichide și simptomele ICC trebuie monitorizate cel puțin la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni și, ulterior, lunar. La pacienții care dezvoltă hipotensie în urma tratamentului cu ZYTIGA a fost observată prelungirea intervalului QT. În cazul reducerii semnificative a funcției cardiace, se poate lua în considerare întreruperea tratamentului cu ZYTIGA. Concentrațiile serice ale transaminazelor hepatice trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament și, ulterior, lunar, deoarece, în studiile clinice controlate, au fost observate creșteri semnificative ale acestor enzime, ce au determinat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei. La o creștere de peste 5 ori a alaninaminotransferazei (ALT) și/ sau aspartataminotransferazei (AST) față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu abirateronă trebuie întrerupt imediat și reluat, cu o doză redusă, numai după revenirea acestora la valorile inițiale. În caz de hepatotoxicitate severă (ALT sau AST de 20 de ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale), tratamentul cu abirateronă acetat trebuie întrerupt și nu trebuie reluat. Utilizarea ZYTIGA în asociere cu glucocorticoizi poate accentua reducerea densității minerale osoase la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat. Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. De asemenea, acest medicament conține sodiu mai mult de 1 mmol (sau 27,2 mg) per doză de 4 comprimate. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** administrarea împreună cu alimente crește în mod semnificativ absorbția abirateronului acetat. ZYTIGA nu trebuie administrat împreună cu alimente. În timpul tratamentului cu abirateronă acetat se recomandă evitarea inducitorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de ex. fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare [*Hypericum perforatum*])). Administrarea concomitentă poate scădea valoarea plasmatică medie a ZYTIGA. Abiraterona este un inhibitor puternic al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8. Se recomandă prudență la administrarea în asociere cu medicamente care sunt activate sau metabolizate de către CYP2D6. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicamente metabolizate de către acestea izoenzimă. Exemple: metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxycodonă și tramadol. Deoarece tratamentul de deprivare de androgeni poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență în cazul administrării ZYTIGA cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente ce pot induce torsada vârfurilor. Spironolactona poate crește valorile PSA. Nu este recomandată utilizarea împreună cu ZYTIGA. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** ZYTIGA nu este destinat utilizării la femeile aflate la vârsta fertilă. Se recomandă folosirea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o gravidă. Dacă pacientul are contact sexual cu o femeie aflată la vârsta fertilă, este necesară folosirea prezervativului împreună cu o altă metodă contraceptivă. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** ZYTIGA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** în cadrul unei analize a reacțiilor adverse manifestate în studiul agregat de fază 3 cu ZYTIGA, reacțiile adverse observate la ≥10% dintre pacienți au fost edeme periferice, hipotensie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și creștere a valorilor serice ale ALT și/sau AST. Alte reacții adverse importante includ afecțiuni cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică. Profesionștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: **România**, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, Bucuresti 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +40213163497,e-mail:adr@anm.ro.**Supradoza:**nu există un antidot specific.În caz de supradoză,administrarea trebuie întreruptă și se vor institui măsuri suportive generale.**PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE:**Lista excipienților:celuloză microcristalină,croscarmeloză sodică,lactoză monohidrat,stearat de magneziu,povidonă,dioxid de siliciu,coloidal anhidru,lauril sulfat de sodiu.**Incompatibilități:**nu este cazul.**Perioada de valabilitate:**2ani.**Precauții speciale pentru păstrare:**nu necesită condiții speciale depăstrare.**Natura și conținutul ambalajului:**flacoane din PEID, rotunde, albe, cu 120 comprimate. Fiecare cutie conține un flacon. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** ZYTIGA poate dăuna fătului în curs de dezvoltare. Gravidile sau femeile care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze ZYTIGA fără mănuși. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Janssen-Cilag International NV, Belgia. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** decembrie 2019.

Johnson&Johnson Romania S.R.L.

Str. Tipografilor nr.11-15, Clădirea, S-Park, Corp B3, Etaj 3, Camera 1, Corp B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3, Sector 1, 013714 București, ROMÂNIA

Tel: 021 207 18 00 | Fax: 021 207 18 11 | www.janssen.com/romania

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

Novartis Pharma Services România SRL
Lakeview Office Building
Str. Barbu Văcărescu, nr. 301-311, et. 1
sector 2, cod poștal 020276, București, România

NOVARTIS

Mai mult timp



▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare.

Aceste medicamente se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Informații complete de prescriere sunt disponibile la cerere, la Novartis Pharma Services România S.R.L., Lakeview Office Building, Str. Barbu Văcărescu, nr. 301-311, et. 1, sector 2, cod poștal 020276, București, Tel.: +40213129901, Fax: +40213129907.

Pentru informații medicale suplimentare vă rugăm să contactați Novartis Pharma Services S.R.L. la adresa de e-mail informatie.medicala@novartis.com

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor Tafinlar 50 mg capsule; 75 mg capsule • Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; 2 mg comprimate filmate • Votrient 200 mg comprimate filmate, 400 mg comprimate filmate • Kisqali 200 mg comprimate filmate către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/ Raportează o reacție adversă, trimisă către: Centrul Național de Farmacovigilență, Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1, București, România, fax nr: +40213163497, tel:+40757117259, e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact: Novartis Pharma Services România S.R.L., Telefon de farmacovigilență: +40213104430, Fax: +40213104029, e-mail: drugsafety.romania@novartis.com

CP-162945 (V.10)

ST-ADV-1-04 2019 /R01904667701



FOUNDATION
MEDICINE®

Roche

TRANSFORMÂND ȘTIINȚA ÎN ARTĂ, PENTRU VIAȚĂ



TECENTRIQ▼
atezolizumab

PERJETA®
pertuzumab

Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

Kadcyla®
trastuzumab emtansine

ALECENSA▼
alectinib 150 mg capsules

▼ Aceste medicamente fac obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Aceste medicamente se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR.

Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să citiți Rezumatele caracteristicilor produselor KADCYLA®, PERJETA®, AVASTIN®, ALECENSA®, TECENTRIQ®, HERCEPTIN®, accesibile pe site-ul www.anm.ro.

Roche

Roche România SRL

Piața Presei Libere, nr. 3-5, Clădirea City Gate, Turnul de Sud,
Et. 4A, 5 și 6, sector 1, București, cod poștal 013702
Tel.: +40 21 206 47 01, fax: +40 21 206 47 00

M-RO-00000082