

OFFICIALLY LICENSED BEST OF ASCO

MEDISPROF ASSOCIATION'S BEST OF ASCO CONFERENCE **MAGAZINE** • 2022 edition • ROMANIA



EXCLUSIVE

One day of fun. ASCO`s Quality Training Program, in Romania

Two days of knowledge, for a lifetime of practice

OFERIȚI ȘANSA
MAI MULTOR ZILE DE MÂINE
PACIENȚILOR ELIGIBILI¹⁻²
CU mNSCLC^a

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) 25 mg pulbere
pentru concentrat
pentru soluție perfuzabilă

**KEYTRUDA® în monoterapie sau în combinație cu
chimioterapie* pentru pacienți cu mNSCLC.**

a: pentru pacienții nou-diagnosticați cu mNSCLC, fără celule scuamoase (EGFR/ALK de tip sălbatic)

*pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al mNSCLC non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive sau carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al mNSCLC scuamos, la adulți.

Referințe: 1. Gray J.E., et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Years Follow-Up From KEYNOTE-189. Presented virtually at 2020 World Conference on Lung Cancer (WCLC), January 28-31, 2021.

2. Rezumatul caracteristicilor produsului KEYTRUDA® (pembrolizumab), ianuarie 2022.

Pentru a raporta reacții adverse, reclamații de calitate sau pentru a solicita informații medicale legate de produsele MSD, vă rugăm trimiteți solicitarea la: e-mail: dpoc.romania@merck.com, fax: +021 318 52 36. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PR. Înainte de a prescrie KEYTRUDA, vă rugăm consultați Rezumatul caracteristicilor produsului. Data revizuirii textului: ianuarie 2022

Pregătit în România, 03/2022. Toate drepturile rezervate.

Data expirare: 03/2023

RO-KEY-00479



Merck Sharp & Dohme România SRL*

Bulevardul Poligrafiei, Nr. 1A, sector 1, București
Tel.: +4 021 529 29 40; Fax: +4 021 318 52 36

*Marcă înregistrată a Merck Sharp & Dohme Corp.,

*filială a Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., S.U.A.

Our team.

MAGAZINE CONTRIBUTORS

Dr. Michael K. KENG

MD, Associate-Professor, School of Medicine,
Department of Medicine, Hematology and
Oncology University of Virginia, Emily Couric
Clinical Cancer Center, Charlottesville, USA.

Gene CUNNINGHAM

Director, Performance Improvement and
Grants at American Society of Clinical On-
cology (ASCO), Washington, USA.

Dr. István PETÁK

MD, PhD, Founder and CEO/CSO at ON-
COMPASS MEDICINE, Budapest, Hungary

The Team

L-ARME MEDIA, project management and

EVENT ORGANIZERS

Medisprof Association

Medisprof Events

TEAM



project management
and media production

TD STUDIO

SUCCESSFUL VISUAL IDEAS
design concept

srd-media

website and app development

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. **EVENT PHOTOS:** Laura REVNIC.

cancereducation.

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).

Another Hybrid Edition. The 1st with no registration fee.

Medisprof Association's BEST OF ASCO Conference is at its eight edition. We now have a two year experience in holding both a live and online event, where medical professionals can meet and share ideas.

This year, our no registration fee policy gathered almost 250 specialists - who have join us, both live and online. Making this 8th edition of our conference one of our most successful ones.

Why no registration fee, you may ask? Because we want more and can achieve more. We want better treatments, we want better patient care. We want better specialists who can offer a higher quality of life for cancer patients. We want the Best there is. This is why we offer you every year the chance to attend a Best of ASCO event, right here, in Romania.

The cancer education app.

Our event has seen a progressive growth, as a consequence, this year our team has developed another innovative way for you to participate and better engage: the cancer education brand and app.

Renowned speakers, experts in the field of oncology and radiotherapy were with us once more, providing you with the latest information in cancer treatment. **Read the third edition of our Best of ASCO Conference magazine.**

Dr. Adrian A. UDREA

Founding member and President of Medisprof Association,
Medical Director, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca, Romania,
ASCO Quality Training Program Steering Group member.

TOGETHER IN CONTINUOUSLY IMPROVING MEDICAL STANDARDS APPLIED IN CANCER TREATMENT

Contents.

pg. 6

One day of fun.
ASCO's Quality
Training Program, in
Romania

pg. 24

Best of ASCO.
Two days of
knowledge,
for a lifetime of
practice.

pg. 48

Focus pe.
Tratamentul
cancerului a
păsit în era
digitală.



PHOTO: Dr. Michael K. KENG, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022

“

What amazes me is that pain points and suffering from the system (of medicine) is uniform across the world. No matter whether at a top academic cancer hospital in the United States to a rural community practice, to internationally in Romania. The problems that plague oncology health care providers are similar. Participants come together from the mutual goal of wanting to do better, care better for the patient and the oncology process as a whole. The group from Cluj was truly special – everyone was so enthusiastic to participate and learn! Participation during the course was one of the highest seen throughout the 1 day workshops. Some of the highlights were chatting with participants during the break group sessions, lunch, and reflections after the day. I love hearing the excitement and empowerment that quality improvement can be a tool to improve the lives of their patients with cancer. I hope to come back to Cluj in the future and lead more ASCO QTP workshops!

”

One day of fun.

ASCO's Quality Training Program, în Romania.

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) Quality Training Program (QTP) was introduced in 2013 as a new part of the society's quality initiatives.

ASCO's previous focus had primarily been on the Quality Oncology Practice Initiative (QOPI), a measurement program to allow practices to assess the quality of care that they provide to their patients, test their performance against a variety of process measures, and compare their results with national benchmarks ^(Citation 1).

Though QOPI successfully identified areas where improvement opportunities existed, the program did not provide the tools for participating practices to implement change, perform process analyses, and sustain positive changes to areas needing improvement ^(Citation 2). **This is the purpose behind ASCO QTP.**

The mission of the QTP is operationalized into the following three components, to transform clinical practice by:

1. **Training oncology professionals** to de-

sign, implement, and lead successful QI activities in their practice settings.

2. **Equipping oncology professionals** with the knowledge, skills and attitudes to provide safe and reliable care.
3. **Training and educating oncology professionals** on how to assume quality leadership positions and champion culture change in their practices.

The objectives for the course are as follows:

1. **Create and manage** an effective project team that designs, implements, and evaluates an improvement activity in order to enhance quality and efficiency in an oncology practice setting.
2. **Apply concepts** of process analysis methodology in an oncology practice setting.
3. **Integrate rapid cycle improvement methodology** into an improvement activity.
4. **Determine appropriate quantitative and qualitative tools and methods** to apply to an improvement activity.
5. Understand how **SQUIRE guidelines** can help in publishing quality improvement work.

The QTP course was designed to have three in-person sessions over the course of six months.

The first two-day session included lectures, case examples, and small group exercises. The focus during this session was the introduction to quality improvement, problem and aim statements, project charter, process analysis, collecting and analyzing baseline/diagnostic data, and team formation and engagement.



LIBTAYO®, un inhibitor PD-1, este primul și singurul tratament autorizat pentru CSCC în stadiu avansat¹

LIBTAYO® este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (mCSCC sau laCSCC), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

▼ 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. Acest medicament face obiectul unor măsuri de reducere la minimum a riscului. Pentru informații complete, vă rugăm să citiți în întregime Rezumatul Caracteristicilor Produsului Libtayo®. Libtayo® se eliberează cu prescripție medicală restrictivă, PR. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

CANDIDAȚI PENTRU LIBTAYO®¹

CSCC metastazat	CSCC local avansat
• Metastază ganglionară • Metastază la distanță	• Pacienți cu CSCC local avansat care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

REZULTATE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA^a



Date de urmărire până la 2 ani^b

Rate de răspuns:

RRO*: 49,2% pentru grupul 1, **43,6%** pentru grupul 2, **41,1%** pentru grupul 3 ^{1,c,d}

Date de urmărire până la 3 ani^e

Rate de răspuns:

RRO*: 50,8% pentru grupul 1 **44,9%** pentru grupul 2, **42,9%** pentru grupul 3 ^{2,f,g}

Timpul până la răspuns | Timpul median până la răspuns a fost de **2,1 luni** (IQR, 1,9 - 3,7)

pentru grupurile 1-3 combinate (timpul până la prima evaluare a fost de 8 sau 9 săptămâni, în funcție de grupul de dozare) ^{1,2,e}

Durata răspunsului | Durata mediană a răspunsului **nu a fost atinsă** (interval, 1,9 - 34,3 luni) pentru grupurile combinate 1-3 ^{2,h}

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 12 luni sau mai mult a fost de **87,8%** ²

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 24 luni sau mai mult a fost de **69,4%** ²

^a Analiza privind siguranța este derivată de la 591 pacienți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, inclusiv 219 pacienți cu CSC în stadiu avansat care au primit LIBTAYO® în monoterapie, în cadrul studiilor 1423 și 1540. Analiza privind eficacitatea este derivată de la 193 pacienți din studiul 1540.¹

^b Întreruperea datelor a avut loc la 20 septembrie 2018 pentru grupurile 1 și 3 și la 10 octombrie 2018 pentru grupul 2.¹

^c Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; II 95%, 35,9%; 62,5%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; II 95%, 32,4%; 55,3%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; II 95%, 28,1%; 55,0%).¹

^d În grupurile 1, 2 și 3, duratele mediane de urmărire au fost de 16,5 luni, 9,3 luni și, respectiv, 8,1 luni.¹

^e Întreruperea datelor a avut loc la 11 octombrie 2019.²

^f Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; II 95%, 37,5%; 64,1%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; II 95%, 33,6%; 56,6%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; II 95%, 29,7%; 56,8%).²

^g În grupurile 1, 2 și 3, durata mediană de urmărire a fost de 18,5 luni, 15,5 luni și, respectiv, 17,3 luni.²

^h Pentru grupurile combinate de la 1 la 3, durata mediană de urmărire a fost de 15,7 luni (interval, 0,6-36,1).²

^{*} Criteriul de evaluare primar al studiului conform evaluării centrale independente a fost RRO.

II = interval de încredere; IQR = interval intercuartilic; laCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase local avansat; mCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat; RRO = rata de răspuns obiectiv; NE = neevaluabil; Q2W = la fiecare 2 săptămâni; Q3W = la fiecare 3 săptămâni.

Referințe:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului LIBTAYO® (cemiplimab). Data revizuirii textului: Octombrie 2021. 2. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): longer follow-up. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Program; 29-31 May 2020.

sanofi **REGENERON**

Sanofi și Regeneron colaborează în dezvoltarea globală și comercializarea LIBTAYO® (cemiplimab).

Sanofi Romania SRL - Str. Gara Herastrău nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9, Sector 2, 020334, București, România, Tel: (+40) 21 317 31 36; Fax: (+40) 21 317 31 34; www.sanofi.ro și Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Toate drepturile rezervate. MAT-RO-2100426-2.0 - 09/2021



PHOTO: Dr. Adrian A. UDREA, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: Dr. Răzvan A. POPESCU, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022

The second two-day session had more practice exercises as well as the teams presenting what they had accomplished on their projects thus far. The focus during the second session includes:

- action plans
- test of change (Plan-Do-Study-Act cycles)
- evaluating and understanding change data
- sustainability of quality improvement projects
- teamwork.

The last session was the presentation of projects, culminating the past six months' work into this **"graduation day"**.

Managing teams (psychology) was an important part of the class since the projects were done as a team. Key areas addressed include facilitative leadership skills, selection of team members and roles, stages of group formation, relationship-centered communication, and conflict resolution. This necessitated that teams know how to perform effectively as team members, manage teams (both communication and conflict), and understand the roles that each member plays in a team.

Though there were three total in-person sessions, a significant part of the course occurred outside these sessions.

The virtual learning component consisted of active mentoring of the teams by experienced quality improvement coaches. There were regularly scheduled and ad hoc one-on-one coaching sessions held over telephone. Frequent phone

calls and guidance assured that the teams did not struggle needlessly when working on their projects.

Meeting in Cluj-Napoca

The most recent QTP course in June 2022 in Cluj, Romania, was **the ASCO 1 Day Workshop**. This course combines all the 6 month course content into 1 full day.

This class was designed so that participants would be able to get an introduction to quality improvement and ASCO QTP. Participants do not work on individual projects, but come together to work on sample projects as individuals and teams to gain experience.

The QTP group in Cluj was **a wonderful collection of participants of all backgrounds – physicians (psychiatry, GI, anesthesiology, oncology, and physicians in training), nurses, administrators, social workers, and therapists**. Despite the varied backgrounds, everyone worked together very well in a large classroom and small breakout activities, including a competitive marshmallow tower building event.

Dr. Michael K. KENG

MD, Associate-Professor, School of Medicine, Department of Medicine, Hematology and Oncology
University of Virginia, Emily Couric Clinical Cancer Center, Charlottesville, USA.

Gene CUNNINGHAM

Director, Performance Improvement and Grants at American Society of Clinical Oncology (ASCO),
Virginia, USA.



PHOTO: Dr. Michael K. KENG, The Marshmallow exercise, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: The Marshmallow exercise, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: The Marshmallow exercise, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: The Marshmallow exercise, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: The Marshmallow exercise, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022

ARTICLE REFERENCES:

1. Nuess MN, Desch CE, McNiff KK, et al: A process for measuring the quality of cancer care: The Quality Oncology Practice Initiative. J Clin Oncol 23:6233-6239, 2005.

2. Nuess MN, Malin JL, Chan S, et al: Measuring the improving quality of outpatient care in medical oncology practices in the United States. J Clin Oncol 31:1471-1477, 2013.

FACULTY MEMBERS:

Dr. Michael K. KENG

MD, Associate-Professor, School of Medicine, Department of Medicine, Hematology and Oncology University of Virginia, Emily Couric Clinical Cancer Center, Charlottesville, USA.

Dr. Răzvan A. POPESCU

Head of Medical Oncology, Tumor Center Hirslanden, Aarau, Switzerland, ASCO Quality Training Program Steering Group member.

Dr. Adrian A. UDREA

MD, PhD, Medical Oncologist, Medical Director, Medisprof Cancer Center, President of Medisprof Association, Cluj-Napoca, Romania, ASCO Quality Training Program Steering Group member.

Gene CUNNINGHAM

Director, Performance Improvement and Grants at American Society of Clinical Oncology (ASCO), Virginia, USA.

WORKSHOP AGENDA

Thursday, JUNE 23rd, 2022

FOAIER:

09:40 AM - 10:00 AM **Registration and Coffee Break** (20')

“CUPOLA MICĂ” CONFERENCE ROOM

10:00 AM - 11:50 AM QUALITY TRAINING PROGRAM

10:00 AM - 10:05 AM

Welcome & Opening Remarks (Lecture and interactive) (5')
Dr. Adrian A. UDREA

10:05 AM - 10:25 AM

Introductions (Lecture and interactive) (20')

Introduction to the QTP
Objectives and Agenda

Dr. Michael K. KENG

10:25 AM - 11:15 AM

Quality Improvement (QI) for Health Care Providers (Lecture) (50')

Dr. Michael K. KENG

11:15 AM - 11:50 AM

Project Charter (Lecture and Hands On Exercise) (35')
Problem and Aim Statements

Dr. Michael K. KENG

11:50 AM - 12:00 PM **Coffee Break** (10')

“CUPOLA MICĂ” CONFERENCE ROOM

12:00 PM - 13:55 PM QUALITY TRAINING PROGRAM

12:00 PM - 13:10 PM

Tools for Quality Improvement (Lecture /Hands on Exercise) (70')

Dr. Michael K. KENG

Timp de dublare al PSA ≤10 luni în nmCRPC?

AMÂNATI PROGRESIA

Acum cu puterea ERLEADA® la îndemână, puteți amâna semnificativ pericolul metastazelor la pacienții dumneavoastră cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC) și risc crescut.¹

ADT=terapie de privare de androgeni; PSA=antigenul specific prostatic
Referință: 1. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408–18.

Informații esențiale din Rezumatul Caracteristicilor Produsului ERLEADA

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: ERLEADA 60 mg comprimate.
2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: apalutamidă 60 mg. **3.FORMA FARMACEUTICĂ:** comprimate ovale, culoare gălbuie-gri verzuie, marcate cu AR60.
4.DATE CLINICE: 4.1.Indicații terapeutice: ERLEADA este indicată în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică; în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy) **4.2.Doze și mod de administrare:** 240 mg (4 comprimate de 60 mg), doză unică zilnică administrată pe cale orală. În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH-a). Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă. Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. **4.3.Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța(ile) activă(e) sau la oricare dintre excipienți; femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide. **4.4.Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** ERLEADA nu este recomandat la pacienți cu antecedente de convulsii sau alți factori predispozanți pentru convulsii. Înainte de inițierea tratamentului cu Erleada, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea riscului de fracturi și cădere și trebuie monitorizați și abordați terapeutic conform ghidurilor de tratament. Este necesară monitorizarea pacienților pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă ischemică și optimizarea modului de gestionare a factorilor de risc cardiac cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau dislipidemia conform cu standardul de îngrijire. Administrarea concomitentă de apalutamidă cu warfarină și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Erleada este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (warfarină sau acenocumarol), trebuie efectuată monitorizarea suplimentară a valorilor INR (International Normalised Ratio). Dacă se prescrie Erleada, pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă trebuie monitorizați din perspectiva factorilor de risc, precum hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau alte tulburări cardiometabolice. La pacienții cu antecedente de interval QT prelungit sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc. Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică, care pot pune în pericol viața sau pot fi letale, iar frecvența este „necunoscută”. Dacă se observă aceste simptome, tratamentul cu Erleada trebuie întrerupt imediat, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. **4.5.Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Eliminarea apalutamidei și formarea metabolitului său activ, N-desmetil apalutamidă, sunt mediate în măsură similară atât de CYP2C8 cât și de CYP3A4, la starea de echilibru farmacocinetic. Nu sunt anticipate modificări clinic semnificative ale expunerii lor globale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu inhibitorii sau inductorii CYP2C8 sau ai CYP3A4. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil, clopidogrel) ori CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate. **4.6.Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Pacienții care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de Erleada. Erleada este contraindicat la gravide sau la femeile care pot rămâne gravide. Erleada poate avea efecte nocive asupra fătului și poate cauza pierderea sarcinii dacă este administrat unei femei gravide. Erleada nu trebuie utilizat în timpul perioadei de alăptare. Studiile la animale au arătat că Erleada poate scădea fertilitatea la masculii cu potențial de reproducere. **4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Erleada nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate convulsii la pacienții care iau Erleada. Pacienții trebuie informați despre acest risc în legătură cu

conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. **4.8.Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse sunt fătigabilitate (26%), erupție cutanată tranzitorie (26% de orice grad și 6% de Grad 3 sau 4), hipertensiune arterială (22%), bufeuri (18%), artralgie (17%), diaree (16%), căderi (13%) și scădere ponderală (13%). Alte reacții adverse importante includ fracturi (11%) și hipotiroidism (8%). Profesioniștii 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, București 011478- RO, Tel: + 4.0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **4.9.Supradozaj:** Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru supradozajul cu apalutamidă. În caz de supradozaj, administrarea Erleada trebuie oprită și se vor institui măsuri generale de susținere până la diminuarea sau rezolvarea toxicității clinice. **6.PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE: 6.1.Lista excipienților:** dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, acetat succinat de hipromeloză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, celuloză microcristalină (silicifiată), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), macrogol, alcool polivinilic (parțial hidrolizat), talc, dioxid de titan (E171). **6.2.Incompatibilități:** nu este cazul. **6.3.Perioada de valabilitate:** 3 ani. **6.4.Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. **6.5.Natura și conținutul ambalajului:** Blistere cu folie din PVC-PCTFE cu folie din aluminiu perforabilă sigilată într-un ambalaj de tip portofel. Fiecare ambalaj cu tratament pentru 30 de zile conține 120 comprimate filmate, în 5 ambalaje de tip portofel, a câte 24 de comprimate filmate fiecare. **7.DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Janssen-Cilag International NV, Belgia. **10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** februarie 2022.

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



PHOTO: QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022

13:10 PM - 13:55 PM

Understanding Data, Part I (Lecture /Hands on Exercise) (45')
Dr. Michael K. KENG

RESTAURANT:

13:55 PM - 14:25 PM **LUNCH BREAK** (30')

"CUPOLA MICĂ" CONFERENCE ROOM

14:25 PM - 16:30 PM QUALITY TRAINING PROGRAM

14:25 PM - 15:30 PM

Psychology and Team Effectiveness (Lecture/ Marshmallow exercise) (65')
Dr. Michael K. KENG

15:30 PM - 16:30 PM

Understanding Data, Part II (Lecture / Hands on Exercise) (60')
Dr. Michael K. KENG

16:30 PM - 16:40 PM **Coffee Break** (10')

"CUPOLA MICĂ" CONFERENCE ROOM

16:40 PM - 18:15 PM QUALITY TRAINING PROGRAM

16:40 PM - 17:10 PM

Theory of Knowledge, Introduction to Lean and PDSA (Lecture) (30')
Dr. Michael K. KENG

17:10 PM - 17:30 PM

Action Planning and Sustaining the Gain (Lecture) (20')
Dr. Răzvan A. POPESCU

17:30 PM - 17:55 PM

Putting It All Together: Sample Project (Lecture /Hands on Exercise) (25')
Dr. Michael K. KENG

17:55 PM - 18:05 PM

Reflection of the Day
Next Steps in Quality Improvement Journey (Lecture and interactive) (15')
Summarize lessons
Next Steps
Wrap Up
Dr. Michael K. KENG

18:05 PM - 18:15 PM

Adjourn and Closing Remarks (10')
Dr. Adrian A. UDREA

EVENT DATE: June 23rd, 2022
EVENT LOCATION: Golden Tulip Hotel, Cluj-Napoca, Romania
TOTAL PARTICIPANTS: 21

And of YOU and Patients!!

ASCO Quality
Training Program

ASCO[®] AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

PHOTO: Participants and Faculty members, QTP Workshop, Cluj-Napoca, Romania, 2022

Best of ASCO. Photos.

Two days of knowledge,
for a lifetime of practice.

Medisprof Association has a well established relationship with ASCO (American Society for Clinical Oncology), for almost a decade now. So, if you are an oncology specialist striving to become the best in your field, we are here to help.

Through our annual conference you have access to the latest information in the industry, presented by renowned speakers from Europe and The United States.

With the support of our partners, we offer continuous medical education materials, as well as many other resources intended to help both you and your patients.

Our 8th edition of Medisprof Association's Best of ASCO Conference gathered almost **250 participants: specialists from the field of oncology and radiotherapy.**

Almost 100 of you have joined us live, at Golden Tulip Hotel in Cluj-Napoca, and around 150 have watched our event from home or the office,

through our website and app.

This year, we took the opportunity to launch our educational brand: Cancer Education.

Cancer Education is the educational Brand of Medisprof Association, through which we want to bring you other educational programs and materials which can help you in your practice, as well as your patients. We also launched the **cancereducation app**, which is intended as an educational tool for all cancer care specialists that aim to improve their practice and knowledge.

Through our app you can view and support our active projects. You can donate directly to our association so more specialists have access to the latest materials. Also, Medisprof Association supports cancer patients through many patient focussed activities and projects. By donating you can also help improve the quality of life for those undergoing cancer treatment.

See you in 2023.
#BOA23 #cancereducation

For more information on our educational projects please visit our website: www.cancereducation.ro, or follow us on social media.

The cancereducation app and brand is developed for Medisprof Association by LARME, through SRD-media (website and app know-how).

available now. cancer. app available now. available now. available education. now. available now. available now. cancer. app available now. available available education. now. available now. available now. cancer. app available now. available lable education. now. available now. available able now. cancer. app available now. available available education. now. available now. available now. cancer. app available now. available now. available education. now. available now.



Eficacitate dovedită în mRCC
Tolerabilitate superioară¹⁻⁵



- mRCC - cancer renal metastazat
1. Fotivda® Summary of Product Characteristics 2020;
 2. Manzi, K.M., Fenchel, K., Eilers, A., Morgan, J., Wittling, K. and Dempke, W.C., 2020. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Advances in therapy*, 37(2), pp.730-744;
 3. Motzer, R.J., Nosov, D., Eisen, T., Bondarenko, I., Lesovoy, V., Lipatov, O., Tomczak, P., Lyulko, O., Alyasova, A., Harza, M. and Kogan, M., 2013. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology*, 31(30), p.3791;
 4. Wang, S., Prasad, K., Waddell, T., Charnley, N., Wong, H., Law, A., Parkh, O., Pillai, M., Griffiths, R. and Chow, S., 2020. Tivozanib as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A real-world outcome review in North-West of England, United Kingdom;
 5. Fogli, S., Porta, C., Del Re, M., Crucitta, S., Gianfilippo, G., Danesi, R., Rini, B.I. and Schmidinger, M., 2020. Optimizing treatment of renal cell carcinoma with VEGFR-TKIs: a comparison of clinical pharmacology and drug-drug interactions of anti-angiogenic drugs. *Cancer Treatment Reviews*, 84, p.101966.





PHOTO: Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022





PHOTO: Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: Dr. Magdolna DANK **CENTER:** Dr. Andrea ONISIM,



RIGHT: Dr. Adrian A. UDREA, Best of ASCO Romania sessions, Cluj-Napoca, Romania, 2022





PHOTO: Prof. Dr. Saiful M. HUQ, Best of ASCO Romania sessions, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: Dr. Dan POP, Dr. Claudiu HOPÎRTEAN **RIGHT:** Prof. Dr. Dwight E. HERON, Best of ASCO Romania sessions, Cluj-Napoca, Romania, 2022





PHOTO: Dr. Claudia BURZ **CENTER:** Dr. Dana GRECEA,



Dr. Andrea ONISIM, Pharma Symposia Sessions, Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022



DATE NOI DESPRE OS

ÎN LINIA ÎNTÂI LA PACIENTELE ÎN POSTMENOPAUZĂ¹



În cadrul congresului **ESMO Breast Cancer 2022** au fost prezentate rezultatele celei mai recente analize a datelor de supraviețuire¹ din studiul MONALEESA-3. Studiul MONALEESA-3 a evaluat KISQALI + fulvestrant comparativ cu placebo + fulvestrant², la paciente cu aBC HR+/HER2-, aflate la postmenopauză.

KISQALI a demonstrat cea mai lungă supraviețuire generală mediană în linia 1 raportată în aBC HR+/HER2- în studiul de faza III MONALEESA-3, cu mOS de peste 5 ani la pacientele în postmenopauză care au primit KISQALI + fulvestrant,¹⁻¹¹ după 70,8 luni de monitorizare (67,6 luni cu KISQALI versus 51,8 luni cu placebo (HR: 0,67 95% CI 0,50 – 0,90)¹

În cadrul congresului **ASCO 2022** printre prezentările cu KISQALI au fost detaliate:¹⁴⁻¹⁶

- analiza impactului reducerii de doză asupra supraviețuirii generale pentru pacienții din Monaleesa-2
- analiza comparativă a calității vieții pacienților din studiile Monaleesa-2 și Monarch-3, care au primit în prima linie de tratament pentru boala avansată sau metastatică KISQALI sau Abemaciclib, folosind comparația indirectă ajustată (MAIC - *matching - adjusted indirect comparison*).
- RWE KISQALI – studiu prospectiv nonintervențional care evaluează KISQALI + AI/FUL versus ET și CT la pacientele HR+, HER2– aBC în pre/perimenopauză și postmenopauză – analiza interimară RIBANNA 4.

Datele prezentate reprezintă încă un argument pentru **KISQALI – ca primul inhibitor CDK4/6** care a demonstrat beneficii semnificative statistic privind supraviețuirea globală la pacientele cu aBC HR+ HER2– indiferent de statusul menopauzal, localizarea metastazelor sau terapia hormonală asociată în 3 studii de fază III.¹⁻¹³



Abrevieri: aBC, cancer mamar în stadiu avansat; CDK 4/6, kinaze dependente de ciclina 4 și 6; CI, interval de încredere; HER2, receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică²; HR, rata riscului; HR+, receptor hormonal pozitiv

Referințe: 1.Neven P, et al. Ann Oncol 2022; 33 (suppl_3): S194-S223 (Abstract #LB44). 2.Slamon DJ, et al. J Clin Oncol 2018; 36(24): 2465-2472. 3.Slamon DJ, et al. N Engl J Med. 2020; 382:514–24. 4.Hortobagyi GN, et al. N Engl J Med 2022; 386:942-50. 5.Im SA, et al. N Engl J Med 2019; 381:307-316. 6.Tripathy D, et al. Cancer Res 2021; 81(4_Supplement): PD2-04. Abstract #PD2-04. 7.Yardley DA, et al. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15)_suppl: 1054-1054. (Abstract #1054). 8.Rugo HS, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. 9.Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. 10.Sledge GW Jr, et al. JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124. 11.Goetz MP, et al. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646. 12.Abemaciclib - Rezumatul Caracteristicilor Produsului Aprilie 2022. 13.Palbociclib - Rezumatul Caracteristicilor Produsului Ianuarie 2022. 14 Hart L, et al. Poster 1017 presented at ASCO 2022. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 1017-1017. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1017. 15.Rugo H, et al. Poster 1015 presented at ASCO 2022. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 1015-1015. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1015. 16. Lüftner D., et al. Poster 1065 presented at ASCO2022. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 1065-1065. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1065

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă – PR. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Informații complete de prescriere a medicamentelor Novartis sunt disponibile la cerere, la Novartis Pharma Services România S.R.L., Str. Gara Herăstrău nr. 2, Complex Equilibrium, Clădirea 1, Secțiunea E10.02, etaj 10, sector 2, cod poștal 020334, 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 eveniment advers, asociat cu administrarea medicamentului KISQALI 200 mg comprimate filmate către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană disponibil pe pagina web a Agenției (www.anm.ro), la rubrica Secțiuni Speciale / Raportează o reacție adversă. Raportarea se poate efectua prin intermediul aplicației online sau utilizând “Fișa profesionistului din domeniul sănătății” care trebuie completată și trimisă către: Centrul Național de Farmacovigilență, Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1, București, România, fax nr: +40213163497, tel:+40757117259, email: adr@anm.ro. Totodată, evenimentele adverse 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 sau în format electronic la adresa: www.report.novartis.com. Puteți să raportați o reclamație legată de calitatea unui produs Novartis la următoarele date de contact: Email: qa.romania@novartis.com, Telefon raportare reclamații +40312282033 sau Telefon recepție: +40213129901.

ROKIS_56_06/2022 / RO2206275692

Testează BRAF precoce!

Aproximativ

50%

dintre toate cazurile de melanom prezintă o mutație BRAF¹



Tafinlar® + Mekinist®
(dabrafenib) (trametinib)
VIAȚA TREBUIE SĂ CONTINUE!

Mutația BRAF determină dezvoltarea agresivă a melanomului²

Mutațiile BRAF sunt oncogene și pot stimula proliferarea celulelor tumorale, angiogeneza și metastazarea²

Referințe: 1. Schummer P, et al. Long-Term Outcomes in BRAF-Mutated Melanoma Treated with Combined Targeted Therapy or Immune Checkpoint Blockade: Are We Approaching a True Cure? American Journal of Clinical Dermatology. 2020;21:493–504. 2. Croce L. et al. Oncotarget 2019; 10(61):6623-6640

Acest material promoțional este dedicat profesioniștilor din domeniul sănătății. Aceste medicamente se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Informații complete de prescriere Tafinlar 50 mg/75 mg capsule; Mekinist 0,5 mg/2 mg comprimate filmate, sunt disponibile pe site-ul EMA pentru Mekinist actualizate aprilie 2022, iar pentru Tafinlar actualizate decembrie 2021. 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 eveniment advers, asociat cu administrarea medicamentelor Tafinlar 50 mg/75 mg capsule; Mekinist 0,5 mg/2 mg comprimate filmate, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană disponibil pe pagina web a Agenției (www.anm.ro), la rubrica Secțiuni Speciale / Raportează o reacție adversă. Raportarea se poate efectua prin intermediul aplicației online sau utilizând “Fișa profesionistului din domeniul sănătății” care trebuie completată și 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, evenimentele adverse 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 sau în format electronic la adresa: www.report.novartis.com. Puteți să raportați o reclamație legată de calitatea unui produs Novartis la următoarele date de contact: email: qa.romania@novartis.com, Telefon raportare reclamații +40312282033, Fax +40213129907 sau Telefon recepție +40213129901. Pentru mai multe detalii despre melanom și TAFINLAR® + MEKINIST® accesați platforma www.inovmed.com.ro.

ROTAF_31_06/2022 / RO2206275680



Novartis Pharma Services Romania SRL
București, Str. Gara Herăstrău, Nr. 2,
Complex Equilibrium, Clădirea 1, Etaj 10, Secțiunea E10.02,
Sector 2, cod poștal 020334
Tel.: 021 312 99 01; Fax: 021 312 99 07
e-mail: informatie.medicala@novartis.com
drugsafety.romania@novartis.com



Novartis Pharma Services Romania SRL
București, Str. Gara Herăstrău, Nr. 2,
Complex Equilibrium, Clădirea 1, Etaj 10, Secțiunea E10.02,
Sector 2, cod poștal 020334
Tel.: 021 312 99 01; Fax: 021 312 99 07
e-mail: informatie.medicala@novartis.com
drugsafety.romania@novartis.com



PHOTO: Art activity for participants, 10+ Art Project,



Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022





PHOTO: Art activity for participants, 10+ Art Project,



Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022





PHOTO: Dr. Răzvan A. POPESCU, Prof. Dr. Gabriela E. CHIOREAN Best of ASCO Romania sessions, Cluj-Napoca, Romania, 2022



PHOTO: Speakers Dr. István PETÁK, Dr. Adrian A. UDREA **RIGHT:** Participants, Best of ASCO Romania, Cluj-Napoca, Romania, 2022



See you
next year!

Focus pe.

Tratamentul cancerului a pășit în era digitală.

În prezent, în lupta împotriva bolilor tumorale sunt implicați mai mulți actori. Avem nevoie de un pacient responsabil, gata de orice pentru a se vindeca, un examen histologic însoțit de un diagnostic molecular, dar și de cunoștințe medicale la zi. În plus, se pare că avem nevoie de încă doi factori importanți: inteligența artificială, pentru a alege tratamentul optim pentru pacientul în cauză, indiferent despre ce instrument vorbim, dar și de un dram de noroc.

În acest moment știm sigur că bolile tumorale sunt cauzate de defecte genetice, adică de mutații. Majoritatea acestor defecte genetice – aproximativ 90% – nu este congenitală, ci apare în mod întâmplător, în urma diviziunii naturale zilnice a celulelor din organismul nostru, care „programează” celula să se divizeze patologic. Cercetătorii din domeniul oncologiei au identificat cele aproximativ 600 de gene umane care, dacă suferă mutații, pot iniția, din cauza alterării proceselor de transmitere a semnalelor, un „șir de comenzi” eronat, ducând la apariția unei boli tumorale.

Defectele genetice pot fi identificate prin analize de diagnostic molecular. În apariția unei tumori sunt implicate în medie 4-5 defecte genetice. Respectiv un defect genetic poate cauza mai multe tipuri de tumori. Așa-numitele medicamente țintite au capacitatea de a inhiba anumite mu-

tații identificate prin analiza moleculară. În această situație medicamentul acționează asupra unui anumit tip de moleculă din tumoare. Prin inhibarea proteinelor defecte, comenzile „crește și divizează-te” transmise către centrele de comandă ale celulelor nu ajung la destinație și astfel se poate opri divizarea și creșterea tumorii. Iar imunoterapia acționează asupra mutațiilor care inhibă mecanismele de autoapărare ale organismului.

Aceste opțiuni terapeutice se numesc oncologie de precizie. Având în vedere că aceeași mutație poate cauza cancer la mai multe organe, medicamentul țintit dezvoltat împotriva sa este eficientă la mai multe tipuri de tumori.

Așadar nu este recomandat ca tratamentul adecvat să se aleagă pornind de la organul afectat al pacientului, ci de la defectul genetic care a cauzat funcționarea patologică.

Decizia terapeutică a medicului este ajutată de aplicația de oncologie.

Numărul medicamentelor țintite crește de la lună la lună, ceea ce poate oferi speranță și bolnavilor care, în lipsa preparatelor adecvate, deocamdată nu au posibilitatea de a apela la oncologia de precizie. Însă este important să conștientizăm faptul că preparatele care acționează țintit nu sunt panacee. Acestea pot fi administrate exclusiv în

EVENT&MAGAZINE SUPPORTED BY



“

În loc să încercăm pe rând medicamentele țintite pentru fiecare dintre milioanele de mutații posibil ale unui număr de gene de ordinul sutelor, este suficient să încercăm doar metoda pe care o utilizăm pentru a alege tratamentul adecvat. Astfel, economisim decenii și multe milioane de dolari: vom putea dezvolta mai rapid și cu mai puține cheltuieli noi medicamente care ne vor ajuta să tratăm mai eficient și în mod personalizat pacienții cu tumori. Nu este întâmplător că, la conferința internațională Inovații Revoluționare în Oncologie (Breakthrough Innovations in Oncology), organizată anul trecut la Bangkok, am avut posibilitatea de a prezenta în cadrul unui program științific, împreună cu colegii mei cercetători, aplicația noastră specială.

”



PHOTO: Dr. István PETÁK, Best of ASCO Romania, 2022

situația în care un anumit defect genetic este prezent, respectiv doar dacă acesta nu este prezent. Pentru a ne putea da seama în care dintre situații ne aflăm, trebuie efectuate analize de eficiență a medicamentului, denumite farmacodiagnostic molecular. Această metodă se bazează pe analiza detaliată și de înaltă precizie a defectelor genetice (mutațiilor) de la nivelul fondului genetic al tumorii. În mod normal, această operațiune nu necesită o nouă intervenție, aceste analize putând fi efectuate și pe probele histologice recoltate anterior din tumoarea pacientului.

Misiunea dificilă este că dintre cele 1400 de agenți activi disponibili în prezent trebuie să-l alegem pe cel care are efectul optim împotriva defectelor genetice particulare care au cauzat apariția tumorii la pacientul în respectiv, pe baza literaturii de specialitate și a experienței acumulate. Însă pentru a putea face această alegere ar trebui să cunoaștem și să analizăm un volum de date care depășește capacitatea creierului uman, și aici poate interveni inteligența artificială.

Aplicația medicală specială dezvoltată de experții de la Oncompass Medicine, Realtime Oncology Treatment Calculator, este un instrument medical înregistrat în Uniunea Europeană și care alege, dintre 1400 de agenți activi, pe baza a 26.000 de reguli din domeniul biologiei medicale, tratamentele cele mai recomandate. În același timp, datorită acestui sistem, întregul proces al tratamentului pacienților prin oncologie de precizie devine unitar, transparent și gestionabil. Pe lângă suportul deciziei terapeutice, acest sistem dezvoltă o bază de date aflată în continuă actualizare care înregistrează într-o formă standardizată și calitativ garantată fiecare nou rezultat al analizelor efectuate în laboratoare de patologie moleculară și laboratoare de diagnostic molecular, indiferent de locația acestora pe glob. Prin integrarea acestora, sistemul de suport colectiv pentru deciziile medicale furnizează rezultate din ce în ce mai precise, deoarece se pot utiliza rezultate din ce în ce

mai diverse în alegerea tratamentului optim. Iar pacientul are siguranța că tratamentul optim pentru tumoarea de care suferă se alege pe baza cunoștințelor disponibile la ora deciziei terapeutice.

Se pot evita tratamentele ineficiente.

Metodele de diagnostic molecular au capacitatea de a prognoșta sensibilitatea la un tratament dat (markeri farmacodiagnostici pozitivi). La fiecare medicament și tip de cancer se pot asocia diverși markeri care indică prezența sau lipsa unei anumite mutații în tumoarea pacientului. Dacă rezultatul este pozitiv, probabil că preparatul țintit va fi eficient. Dacă rezultatele ne indică faptul că există mai multe medicamente care pot fi eficiente, analiza de diagnostic molecular ne ajută să le ierarhizăm pe baza eficienței acestora. De asemenea, putem previziona (prin markeri farmacodiagnostici negativi) și care sunt tratamentele la care tumoarea sigur nu va reacționa.

În aceste situații putem afirma, fără teama de a greși, că nu are rost să aplicăm tratamentul respectiv, pentru că fie nu va avea niciun efect, fie chiar va dăuna pacientului. În acest caz este mai indicat să administrăm alte tratamente convenționale, de exemplu chimioterapia. În opinia domnului Dr. Peták István, directorul științific al Oncompass Medicine, Realtime Oncology Treatment Calculator este o inovație informatică care poate revoluționa chiar și dezvoltarea clinică a medicamentelor.

Dr. István PETÁK

MD, PhD, Founder and CEO/CSO at ONCOMPASS MEDICINE, Budapest, Hungary

Annex.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS • REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Indicații terapeutice

Melanom KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți. KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiu III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă. Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive. KEYTRUDA este indicat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive. KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic scuamos, la adulți. KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP ≥ 1% și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA. Linfom Hodgkin clasic (LHC) KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament. Carcinom urotelial KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină. KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) ≥ 10. Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) KEYTRUDA este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1. KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP ≥ 50% și la care afecțiunea progresează în timpul sau după chimioterapia care conține săruri de platină. Carcinom renal (RCC, *renal cell carcinoma*) KEYTRUDA este indicat în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți. KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți. KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice. Cancer colorectal (CCR) KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H) sau cu deficiență de reparare a nepotriririi ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*), la adulți. Carcinom esofagian KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10. Cancer mamar triplu negativ (TNBC, *triple-negative breast cancer*) KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică. Carcinom endometrial (CE) KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații. **Doze și mod de administrare** Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute. Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu LHC, este de 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute. Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Pentru tratamentul adjuvant al melanomului sau RCC, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an. KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus. La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul. **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă 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. La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important ca o metodologie bine validată și solidă să fie aleasă pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive. La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacții adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin 1 lună. Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent. *Pneumonită mediată imun* La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente. *Colită mediată imun* La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3 (vezi pct. 4.2). Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală. *Hepatită mediată imun* La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab. *Nefrită mediată imun* La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4. *Endocrinopatii mediate imun* La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică. La pacienții cărora li s-a administrat

pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. *Reacții adverse cutanate mediate imun* Reacții cutanate severe mediate imun au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi. Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab. În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv. *Alte reacții adverse mediate imun* În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită și cistită non-infecțioasă. Reacții asociate administrării în perfuzie La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie. În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Card de avertizare al pacientului Toți prescriptorii KEYTRUDA trebuie să fie familiarizați cu informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică. Prescriptorul trebuie să discute cu pacientul riscurile tratamentului cu KEYTRUDA. Pacientul va primi cardul de avertizare al pacientului odată cu fiecare prescripție. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Nu s-au efectuat studii cu pembrolizumab privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Deoarece pembrolizumab este eliminat din circulația sistemică prin catabolizare, nu se așteaptă să apară interacțiuni metabolice cu alte medicamente. Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. **Fertilitate, sarcina și alăptarea** Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab. Sarcina Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele pembrolizumab asupra funcției de reproducere; cu toate acestea, la modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal. Dat fiind mecanismul de acțiune, aceste rezultate indică un risc potențial ca administrarea de pembrolizumab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de feți morți. Alăptarea Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea pembrolizumab. **Reacții adverse** Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după înțierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Siguranța pembrolizumab administrat în monoterapie a fost evaluată la 7148 pacienți cu melanom în stadiu avansat, melanom stadiu III rezecat (tratament adjuvant), NSCLC, LHC, carcinom urotelial, HNSCC, CCR, cancer endometrial, gastric, de intestin subțire, biliar, pancreatic sau tratament adjuvant al RCC în cadrul studiilor clinice în care s-au utilizat patru doze (2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni). La acest grup de pacienți, valoarea mediană a timpului de observație a fost de 7,9 luni (interval: 1 zi până la 39 luni), iar cele mai frecvente reacții adverse la pembrolizumab au fost fatigabilitatea (31%), diareea (22%) și greața (21%). Siguranța pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie a fost evaluată la 2033 pacienți cu NSCLC, HNSCC, carcinom esofagian sau TNBC cărora li s-a administrat pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg GC sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, în cadrul studiilor clinice. La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost anemia (52%), greața (52%), fatigabilitatea (37%), constipația (34%), neutropenia (33%), diareea (32%), scăderea apetitului alimentar (30%) și vărsăturile (28%). Incidența reacțiilor adverse de gradele 3-5 la pacienți cu NSCLC a fost de 67% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 66% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu HNSCC a fost de 85% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 84% în cazul administrării chimioterapiei împreună cu cetuximab, la pacienți cu carcinom esofagian a fost de 86% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 83% în cazul administrării numai a chimioterapiei, iar la pacienți cu TNBC a fost de 78% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 74% în cazul administrării numai a chimioterapiei. *Pneumonită mediată imun* Pneumonita a survenit la 314 (4,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 138 (1,9%), 80 (1,1%), 19 (0,3%), respectiv 9 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul pneumonitei a fost de 3,7 luni (interval: 2 zile până la 27,2 luni). Durata mediană a fost de 2,0 luni (interval: 1 zi până la 51,0+ luni). *Colita mediată imun* Colita a survenit la 140 (2,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 42 (0,6%), 74 (1,0%), respectiv 6 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul colitei a fost de 4,5 luni (interval: 2 zile până la 24,3 luni). Durata mediană a fost de 1,0 lună (interval: 1 zi până la 45,2+ luni). *Hepatita mediată imun* Hepatita a survenit la 70 (1,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 11 (0,2%), 47 (0,7%), respectiv 8 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hepatitei a fost de 3,9 luni (interval: 8 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1,2 luni (interval: 1 zi până la 22,5+ luni). *Nefrita mediată imun* Nefrita a survenit la 30 (0,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 8 (0,1%), 16 (0,2%), respectiv 2 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab în monoterapie. Intervalul median de timp până la debutul nefritei a fost de 4,6 luni (interval: 12 zile până la 21,4 luni). Durata mediană a fost de 6,9 luni (interval: 6 zile până la 28,2+ luni). *Endocrinopatiile mediate imun* Hipertiroidismul a survenit la 344 (4,8%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 93 (1,3%), respectiv 8 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipertiroidismului a fost de 1,4 luni (interval: 1 zi până la 23,2 luni). Durata mediană a fost de 1,6 luni (interval: 4 zile până la 43,1+ luni). hipertiroidismului a fost de 10,9%, majoritatea acestor cazuri fiind de gradul 1 sau 2. Hipotiroidismul a survenit la 856 (12,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 630 (8,8%), respectiv 8 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipotiroidismului a fost de 3,4 luni (interval: 1 zi până la 25,9 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 2 zile până la 62,9+ luni). *Reacții adverse cutanate mediate imun* Reacțiile cutanate severe mediate imun au survenit la 116 (1,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 5 la 11 (0,2%), 91 (1,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab. Valoarea mediană a timpului până la debutul reacțiilor cutanate severe a fost de 3,3 luni (interval: 3 zile până la 25,5 luni). Durata mediană a fost de 1,9 luni (interval: 1 zi până la 47,1+ luni). 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 Agenției Naționale a Medicamentului și la 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 caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător. **Perioada de valabilitate** Flacon nedeschis 2 ani. După pregătirea perfuziei Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA a fost demonstrată pentru 96 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval de 96 ore poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi ≤ 25°C). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungiile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. **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. **DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Olanda **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** EU/1/15/1024/00 **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI** Data primei autorizări: 17 iulie 2015 Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 martie 2020 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** 24 ianuarie 2022 Se eliberează numai pe bază de prescripție medicală PR. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și la 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 promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

LIBTAYO▼ 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (cemiplimab) – Informații esențiale din RCP

Compoziția calitativă și cantitativă: Un ml de concentrat conține cemiplimab 50 mg. Fiecare flacon conține cemiplimab 350 mg în 7 ml soluție. Cemiplimab este produs cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc în suspensie. **Indicații terapeutice** Carcinom cutanat cu celule scuamoase LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ. Carcinom bazocelular LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat, care prezintă simptome de sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog. Cancer pulmonar fără celule mici LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM) cu exprimare PD-L1 (în ≥ 50% din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS, care au: CPFCM local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioterapie definitivă sau CPFCM metastazic.

Doze și mod de administrare: Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul cancerului. Pentru tratamentul cu cemiplimab ca monoterapie, pacienții trebuie selectați în funcție de expresia tumorală PD-L1 folosind un test validat. Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Vezi RCP complet pentru instrucțiunile de diluare a medicamentului înainte de administrare și pentru informații privind grupe speciale de pacienți. **Modificări ale dozei** Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării. În tabelul 1 din RCP complet sunt prezentate modificările recomandate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Reacții adverse mediate imun: Au fost observate reacții adverse mediate imun severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun se manifestă inițial în timpul tratamentului cu cemiplimab; cu toate acestea, după întreruperea tratamentului cu cemiplimab este posibil să apară reacții adverse mediate imun. La pacienții cărora li se administrează tratament cu cemiplimab sau cu alți inhibitori ai PD-1/PD-L1, pot apărea simultan reacții adverse mediate imun, care afectează mai mult de un aparat/sistem al organismului, cum sunt miozită și miocardită sau *miastenia gravis*. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții adverse mediate imun. Reacțiile adverse mediate imun trebuie abordate terapeutic prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab, terapia de substituție hormonală (dacă este indicată din punct de vedere clinic) și administrarea de corticosteroizi. În cazul în care apar reacții adverse mediate imun suspectate, pacienții trebuie evaluați în scopul de a confirma reacția adversă mediată imun și de a exclude alte cauze posibile, inclusiv infecție. În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea cemiplimab trebuie întreruptă temporar sau definitiv. Au fost observate următoarele reacții adverse mediate imun: pneumonită, diaree sau colită, nefrită, hepatită mediată imun, endocrinopatii mediate imun, tulburări tiroidiene (hipotiroidism/hipertiroidism/tiroidită), hipofizită, insuficiență suprarenală, diabet zaharat de tip 1, alte reacții adverse mediate imun. Au fost observate alte reacții adverse letale și cu risc vital, inclusiv encefalomielită paraneoplazică, meningită și miozită. După punerea pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori ai PD-1, a fost raportat rejet în cazul transplantului de organe solide. La acești pacienți, trebuie evaluate beneficiile tratamentului cu cemiplimab comparativ cu riscul unui posibil rejet al organului. La pacienți cărora li s-au administrat, după punerea pe piață, alți inhibitori ai PD-1/PD-L1 în asociere cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice, au fost raportate cazuri de boală grefă-contra-gazdă. Reacții asociate cu administrarea perfuziei: care pot fi severe sau cu risc vital. Perfuzia intravenoasă trebuie sistată, iar tratamentul cu cemiplimab trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției unor reacții asociate cu administrarea perfuziei, severe (gradul 3) sau cu risc vital (gradul 4). **Sarcina și alăptarea:** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu cemiplimab și timp de minimum 4 luni după administrarea ultimei doze de cemiplimab. Cemiplimab nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Dacă o femeie alege să i se administreze tratament cu cemiplimab, trebuie instruită să nu alăpteze pe parcursul tratamentului cu cemiplimab și timp de minimum 4 luni după administrarea ultimei doze. **Reacții adverse:** *Foarte frecvente* (≥1/10): infecția tractului respirator superior, anemie, greață, diaree, constipație, erupție cutanată tranzitorie, prurit, durere musculo-scheletică, fatigabilitate; *Frecvente* (≥1/100 și <1/10): infecția tractului urinar, reacție asociată cu administrarea perfuziei, hipotiroidism, hipertiroidism, cefalee, neuropatie periferică, dispnee, pneumonită, durere abdominală, vărsături, colită, hepatită, artrită, nefrită, valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei, alanin-aminotransferazei, valori crescute ale concentrației sanguine a fosfatazei alcaline, creatininemiei. **Pentru lista completă a reacțiilor adverse, citiți RCP.** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt disponibile pe www.anm.ro. **DAPP:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place Dublin 2, D02 HH27, Irlanda **NUMĂRUL APP:** EU/1/19/1376/001 **Data primei autorizări:** 28 iunie 2019 **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 20 mai 2020 **Mod de eliberare:** prescripție medicală restrictivă PR. **Text revizuit la data de:** octombrie 2022, bazat pe RCP revizuit în octombrie 2022. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <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. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Fotivda 890 micrograme capsule; Fotivda 1340 micrograme capsule; **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fotivda 890 micrograme capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de tivozanib monohidrat echivalent cu 890 micrograme tivozanib. Excipienți cu efect cunoscut. Fiecare capsulă conține urme de tartrazină (E102) (8-12% din compoziția cernelii galbene) (vezi pct. 4.4). Fotivda 1340 micrograme capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de tivozanib monohidrat, echivalent cu tivozanib 1340 micrograme. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Capsulă. Fotivda 890 micrograme capsule Capsulă cu capac opac albastru închis și corp opac galben strălucitor, imprimată cu cerneală galbenă cu „TIVZ” pe capac și cu cerneală albastru închis cu „LD” pe corp. Fotivda 1340 micrograme capsule. Capsulă cu capac opac galben strălucitor și corp opac galben strălucitor, imprimată cu cerneală albastru închis cu „TIVZ” pe capac și cu cerneală albastru închis cu „SD” pe corp. **DATE CLINICE: Indicații terapeutice:** Fotivda este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu Fotivda se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în utilizarea terapilor anticanceroase. Mod de administrare: Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni. Această schemă de tratament va continua până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Fotivda pe zi. Mod de administrare- Fotivda trebuie administrat pe cale orală. Fotivda poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie să fie înghițite întregi cu un pahar de apă și nu trebuie deschise. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Administrare concomitentă cu preparate din plante ce conțin sunătoare (Hypericum perforatum). **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Hipertensiune arterială- În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienți, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și tratați, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt și re-inițiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau alte complicații ale hipertensiunii arteriale. Totuși, pacienții cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizați pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent. Evenimente tromboembolice arteriale- În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumăt, hipercolesterolemie și boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral). Evenimente tromboembolice venoase În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenții chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficiență cardiacă sau respirație și imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienții care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc. Insuficiență cardiacă - În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienților cu CCR, a fost raportată insuficiență cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei și/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potențiale ale insuficienței cardiace, de exemplu hipertensiune arterială. Hemoragie- În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenție medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar. Proteinurie- Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienții care prezintă proteinurie de grad 2 (> 1,0-3,4 g/24 ore) sau grad 3 (≥ 3,5 g/24 ore) (Institutul Național de Cancer - Criterii de Terminologie Comună pentru evenimente adverse [INC-CTCEA]), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienții dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent. Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială. Hepatotoxicitate - În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinei. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale AST și ALT nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Valorile AST, ALT, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potențial de hepatotoxicitate. Tivozanib nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie tratați doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacții adverse din cauza expunerii mari induse de doza de 1340 micrograme administrată în fiecare zi. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilității. Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă În studiile clinice, un singur caz de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienții ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranța re-inițierii tratamentului cu tivozanib la pacienții cu antecedente de SEPR nu este cunoscută și trebuie utilizat numai cu prudență la acești pacienți. Reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor - În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor (eritrodisestezie palmo-plantară). Majoritatea evenimentelor din cele cinci studii cu monoterapie pentru carcinom renal au fost de grad CTC 1 sau 2 (≥ grad CTC 3 a fost observat la < 2% din pacienții tratați cu tivozanib) și nu au fost evenimente grave. Abordarea terapeutică a pacienților care prezintă reacții cutanate la nivelul picioarelor și mâinilor poate include terapii topice pentru ameliorarea simptomelor, cu luarea în considerare a întreruperii temporare a tratamentului și/sau reducerea dozei sau, în cazuri severe sau persistente, oprirea permanentă a tratamentului. Prolungire a intervalului QT În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT. Prolungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudență la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace pre-existente și la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute ca prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electrocardiogramelor și menținerea valorilor electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale. Perforație/fistulă gastrointestinală. Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforație sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib și utilizarea cu prudență a tivozanibului la pacienții cu risc de perforație sau fistulă GI. Complicații ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor) - Din motive de prudență, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor). Hipotiroidism - În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism. S-a observat că hipotiroidismul apare oricând în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la inițierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism și utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcția tiroidei trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard. Vărstnici- Disfonia, diareea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că pacienții vârstnici pot prezenta risc crescut de reacții adverse. Tartrazină - Capsulele Fotivda 890 micrograme conțin tartrazină (E102) care poate provoca reacții alergice. Anevrisme și disecții arteriale - Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc pentru hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism. **Interacțiuni și alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Contraindicații privind utilizarea concomitentă: Preparatele din plante ce conțin sunătoare (Hypericum perforatum) sunt contraindicate. În cazul în care un pacient utilizează deja sunătoare, aceasta trebuie întreruptă înainte de începerea tratamentului cu tivozanib. Efectul inductor al sunătoarei poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). **Inductori puternici ai CYP3A4:** Intr-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 1340 micrograme de tivozanib cu un inductor puternic al CYP3A4 (rifampicină 600 mg o dată pe zi), după atingerea stării de echilibru, a redus timpul mediu de înjumătățire plasmatică de la 121 la 54 ore, fapt ce s-a asociat cu o scădere a ASC_{0-∞} determinată de doza unică de 48%, comparativ cu ASC_{0-∞} obținută în absența rifampicinei. Cmax și ASC_{0-24h} medii nu au fost influențate semnificativ (creștere de 8%, respectiv scădere de 6%). Efectele clinice ale inductorilor puternici ai CYP3A4 asupra dozei zilnice repetate de tivozanib nu au fost studiate, dar este posibil ca timpul mediu pentru a ajunge la starea de echilibru și concentrația plasmatică medie de tivozanib la starea de echilibru să fie reduse, din cauza reducerii timpului de înjumătățire plasmatică. Se recomandă ca administrarea concomitentă a tivozanibului cu inductori puternici ai CYP3A4, dacă se utilizează, să fie realizată cu prudență. Nu se preconizează ca inductorii moderați ai CYP3A4 să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la tivozanib. **Inhibitori ai CYP3A4:** Intr-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de tivozanib cu un inhibitor puternic al CYP3A4, ketoconazol (400 mg o dată pe zi), nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice de tivozanib (Cmax sau ASC); prin urmare, este puțin probabil ca expunerea la tivozanib să fie modificată de inhibitorii CYP3A4. Medicamente pentru care absorbția intestinală este restricționată de BCRP Tivozanibul inhibă proteina transportoare BCRP in vitro, dar relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.2). Se

recomandă prudență dacă se administrează concomitent tivozanib cu rosuvastatină. Alternativ, trebuie luată în considerare o statină care nu este supusă restricției de absorbție intestinală de BCRP. Pacienții cărora li se administrează oral un substrat BCRP, cu o interacțiune de eflux la nivelul intestinului relevantă din punct de vedere clinic trebuie să se asigure că există un interval de timp adecvat (de exemplu 2 ore) între administrarea de tivozanib și utilizarea substratului BCRP. **Contraceptive:** În prezent nu se cunoaște dacă tivozanibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească o metodă de contracepție de tip barieră (vezi pct. 4.6). **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu tivozanib. Femeile partenerilor bărbați tratați cu tivozanib trebuie, de asemenea, să evite să rămână gravide. Pacienții bărbați și femei și partenerii lor trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului. În prezent nu se cunoaște dacă tivozanibul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească o metodă de contracepție de tip barieră. **Sarcina-** Nu există date provenite din utilizarea tivozanibului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tivozanibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În cazul în care tivozanibul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu tivozanib, ea trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt. **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă tivozanibul se secretă în laptele uman, dar există această posibilitate. Din cauza potențialului de reacții adverse mediate de tivozanib la copiii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu tivozanib. **Fertilitatea-** Studiile la animale arată că fertilitatea la bărbați și la femei poate fi afectată de tratamentul cu tivozanib (vezi pct. 5.3). **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje-** Tivozanib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să fie atenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă astenie, oboseală și/sau amețeli în timpul tratamentului cu tivozanib. **Reacții adverse:** Rezumatul profilului de siguranță- Datele colectate de la 674 pacienți cu carcinom renal în stadiu avansat care au continuat să utilizeze tivozanib ca tratament experimental inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru carcinom renal au fost evaluate în cadrul analizei globale a siguranței și tolerabilității tivozanibului. Cea mai importantă reacție adversă gravă este hipertensiunea arterială. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad includ hipertensiunea arterială (47,6%), disfonie (26,9%), fatigabilitatea (25,8%) și diareea (25,5%). În cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal, tratamentul cu tivozanib a fost oprit permanent la un număr total de 20 pacienți (3%), ca urmare a reacțiilor adverse, cel mai frecvent din cauza hipertensiunii arteriale (0,4%), hipertensiunii arteriale severe persistente (0,3%) sau infarctului miocardic acut (0,3%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat reducerea dozei de tivozanib /întreruperea tratamentului au fost hipertensiunea arterială (4,7%), diareea (3,1%), fatigabilitatea (1,8%). La pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial, au existat trei reacții adverse care au dus la deces; una a fost hipertensiunea arterială necontrolată în caz de supradozaj suspectat (vezi pct. 4.9) și două au fost raportate pur și simplu ca decese. Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel Reacțiile adverse care au apărut la pacienții care au continuat să utilizeze tivozanib ca tratament experimental inițial în cadrul celor cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal au fost colectate și sunt enumerate mai jos, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și convenției MedDRA privind frecvența. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/100); mai puțin frecvente (≥ 1/1-000 și < 1/100), rare (≥ 1/10-000 și < 1/1-000) și cu frecvență necunoscută (care nu se poate estima pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe ASO, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse din studiile clinice sunt prezentate în funcție de frecvență pentru toate evenimentele adverse de cauzalitate. Descrierea reacțiilor adverse selectate: **Hipertensiune arterială-** Hipertensiunea arterială a fost raportată ca reacție adversă la 47,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial; la 23,0% hipertensiunea arterială a fost ≥ grad CTC3. Hipertensiunea arterială severă persistentă („criză hipertensivă”) a fost raportată ca reacție adversă la 1,0% dintre pacienți, iar hipertensiunea arterială severă grad CTC3 sau mai mare a fost raportată la 0,9% dintre pacienți. Un pacient a murit în urma hipertensiunii arteriale necontrolate, într-un caz de supradozaj suspectat. **Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)** -SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)) a fost confirmat la un pacient nedagnosticat cu carcinom renal după aproximativ 8 săptămâni de tratament cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară și hipertensiune arterială ușoară până la severă. **Tromboembolism venos** - A fost raportat embolism pulmonar la pacienții (0,7%) cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal, majoritatea de grad CTC≥ 3. De asemenea, a fost raportată tromboza venoasă profundă, la doi pacienți (0,3%), iar la un pacient (0,1%) căruia li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial tromboza venoasă profundă a fost de grad CTC≥ 3. **Evenimente tromboembolice arteriale-** Reacțiile adverse tromboembolice arteriale la pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial au fost accident vascular cerebral ischemic (1,0%), infarct miocardic (0,7%), accident vascular cerebral ischemic tranzitor (0,7%) și infarct miocardic acut (0,4%), majoritatea fiind de cel puțin gradul CTC 3, plus tromboză a arterei iliace (0,1%). Nu au existat decese determinate de reacțiile adverse tromboembolice arteriale la pacienții cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial, dar un infarct miocardic apărut la un pacient căruia li s-a administrat tivozanib ca tratament de a doua linie a avut rezultat letal. **Insuficiență cardiacă** - A fost raportat edem pulmonar la doi pacienți (0,3%) cărora li s-a administrat tivozanib ca tratament inițial în cele cinci studii de monoterapie pentru indicația de carcinom renal. Ambele evenimente au fost de grad CTC3 (vezi pct. 4.4). **Prelungirea intervalului QT** -Prelungirea intervalului QT a fost raportată la doi pacienți (grad CTC 2 și 3) în studiul privind siguranța cardiacă a tivozanibului, niciuna dintre reacții nu a fost considerată gravă (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1). **Hipotiroidism-** Hipotiroidismul a fost raportat ca o reacție adversă la 5,6% dintre pacienți în timpul tratamentului inițial și a fost de grad CTC 2 sau mai mic în toate cazurile. Hipotiroidismul a fost raportat ca reacție adversă gravă la un pacient. **Hemoragie-** Reacții adverse de hemoragie au fost raportate în cadrul studiilor de monoterapie în timpul tratamentului inițial (vezi pct. 4.4). **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 reacții adverse suspecte prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. **Supradozaj-** Doi pacienți au utilizat doze excesive de tivozanib în timpul studiilor de monoterapie. Un pacient cu antecedente de hipertensiune arterială prezenta hipertensiune arterială necontrolată agravată, cu evoluție letală după administrarea a 3 doze de 1340 micrograme de tivozanib într-o zi (în total 4020 micrograme). Al doilea pacient a utilizat 2 doze de 1340 micrograme de tivozanib într-o zi (în total 2680 micrograme) și nu a avut nicio reacție adversă. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib, iar în timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4). În cazuri de supradozaj suspectat, administrarea de tivozanib trebuie oprită permanent, iar pacientul trebuie monitorizat pentru hipertensiune arterială și tratat, dacă este necesar, cu medicamente antihipertensive. Nu există tratament sau antidot specific pentru supradozajul cu tivozanib. **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE- 5.1 Proprietăți farmacodinamice** -Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EK03, 13. **Mecanism de acțiune-**Tivozanib blochează în mod potent și selectiv toți cei 3 receptori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGFR) și s-a dovedit că blochează diverse răspunsuri biochimice și biologice induse de VEGF in vitro, inclusiv fosforilarea -indusă de ligandul VEGF -celor 3 VEGFR de tip 1, 2 și 3 precum și proliferarea celulelor endoteliale umane. Următoarea cea mai puternic inhibată kinază este c-kit, care este de 8 ori mai puțin sensibil la inhibarea determinată de tivozanib, în comparație cu VEGFR tip 1, 2 și 3. VEGF este un factor mitogen potent, care joacă un rol principal în angiogeneza și permeabilitatea vasculară a țesuturilor tumorale. Prin blocarea activării VEGFR indusă de VEGF, tivozanibul inhibă angiogeneza și permeabilitatea vasculară în țesuturile tumorale, determinând inhibarea creșterii tumorilor in vivo. **Eficacitate clinică:** Eficacitatea tivozanibului în tratarea carcinomului renal (CR) în stadiul avansat a fost studiată în următorul studiu clinic randomizat. *Studiul AV-957-09-307* - Acest studiu clinic controlat a fost un studiu de fază 3, multicentric, deschis, internațional, randomizat, ce a comparat tivozanibul cu sorafenibul la pacienții cu CR în stadiul avansat. Un număr total de 517 (cinci sute șaptesprezece) pacienți cu CR cu celule clare recurent sau metastazat au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie tivozanib 1340 micrograme o dată pe zi într-o schemă de 3 săptămâni de tratament urmate de 1 săptămână fără terapie (schema 3/1), fie sorafenib 400 mg de două ori pe zi. Studiul a inclus doar pacienți la care s-a efectuat nefrectomie anterioară și care nu au utilizat niciun tratament anterior sau nu mai mult de o terapie sistemică anterioară în stadiul metastatic (imunoterapie/chimioterapie); nu s-a permis tratament anterior cu VEGF sau terapie anterioară ținută cu rapamicină (mTOR). Pentru pacienții din grupul de tratament cu sorafenib, creșterea în grupul de tratament cu tivozanib a fost permisă în baza progresiei determinată conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), conform protocolului unui studiu de extensie separat. Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) pe baza evaluării radiologice independente efectuate în regim orb; criteriul final secundar a inclus supraviețuirea globală (SG) și rata globală de răspuns (RGR) pe baza evaluării radiologice independente. Populația în intenție de tratament (ITT) a inclus 517 pacienți, 260 randomizați în grupul de tratament cu tivozanib și 257 randomizați în grupul de tratament cu sorafenib. Caracteristicile demografice de bază și bolile preexistente au fost, în general, bine echilibrate între grupurile de tratament cu tivozanib și sorafenib în ceea ce privește vârsta (vârsta medie 58,2 ani vs. 58,4 ani), sexul (bărbați 71,2% vs. 73,5%), rasa (caucaziană 95,8% vs. 96,9%), regiune geografică (Europa Centrală/Estică 88,1% vs. 88,7%) și tratament anterior pentru CR metastazat (netratați anterior 69,6% vs. 70,8%). La 30% dintre pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament, terapia predominantă a fost interferon-alfa, ca monoterapie, utilizată la 75 pacienți din grupul de tratament cu tivozanib și la 62 pacienți din grupul de tratament cu sorafenib. Tivozanib a prezentat o îmbunătățire statistică semnificativă a SFP sau RGR față de sorafenib, pe baza evaluării radiologice independente. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE: Lista excipienților:** Fotivda 890 micrograme capsule; Conținut capsulă: Manitol, Stearat de magneziu, Capsulă Gelatină, Dioxid de titan (E171), Indigotină (E132), Oxid galben de fier (E172), Cernelă de inscripționare (galbenă), Selac Propilenglicol, Soluție de amoniac concentrată, Dioxid de titan (E171), Tartrazină (E102), Cernelă de inscripționare (albastră), Selac, Propilenglicol, Soluție de amoniac concentrată, Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172), Cernelă de inscripționare (albastră), Selac, Propilenglicol, Soluție de amoniac concentrată, Indigotină (E132). **Incompatibilități-** Nu este cazul. **Perioada de valabilitate** - 5 ani. **Precauții speciale pentru păstrare** - A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate. **Natura și conținutul ambalajului** - Flacon alb din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii, ce conține 21 capsule. Fiecare cutie conține 1 flacon. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor** - Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ** -EUSA Pharma (Netherlands) B.V. Beechavenue 54, 1119PW Schiphol-Rijk olanda. **NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ** - Fotivda 890 micrograme capsule. EU/1/17/1215/001. Fotivda 1340 micrograme capsule. EU/1/17/1215/002. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REINNOIRII AUTORIZAȚIEI** - 24/08/2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** - Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Kisqali - Informații abreviate de prescriere

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 hormonalni (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 evenimentelor 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 pacientele cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză inițială de 200 mg. Kisqali nu a fost studiat la pacienții cu cancer mamar cu insuficiență renală severă. **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară. Ribociclib nu a fost studiat la pacienții 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. **Vârșnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor la pacientele 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 pacientele 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 pacientele 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 electrolitilor 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. **Boală pulmonară interstițială/pneumonită.** În funcție de severitatea BPI/pneumoniei, care poate fi letală, Kisqali poate necesita întreruperea administrării dozei, reducerea sau oprirea definitivă a acesteia. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptome pulmonare care să indice BPI/pneumonită, care pot include hipoxie, tuse și dispnee. **Creșterea creatininemiei.** Ribociclib poate determina creșterea valorilor creatininemiei. În cazul creșterii creatininemiei în timpul tratamentului, se recomandă efectuarea unei evaluări ulterioare a funcției renale pentru a se exclude insuficiența renală. **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. **Insuficiență renală.** Se estimează că o doză recomandată inițială de 200 mg la pacienți cu insuficiență renală severă va determina o expunere cu 45% mai mică decât doza standard la pacienți cu funcție renală normală. Eficacitatea pentru această doză inițială nu a fost studiată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. **Femei la vârsta fertilă.** Trebuie să se recomande femeilor la vârsta fertilă să utilizeze o metodă eficientă 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. Pacientele 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 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, pimozidă, 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, halofantrîn, claritromicină, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacina, bepridil, pimozidă 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 eficiente (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, xeroftalmie, 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, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda; **Numerele autorizației de punere pe piață:** EU/1/17/1221/001-012. **Data primei autorizări:** 22 august 2017. **Data revizuirii textului:** 04 aprilie 2022. 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 vârsta >65 ani. *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. Datele disponibile dintr-un studiu clinic de farmacologie indică un impact limitat al insuficienței hepatice severe asupra expunerii la trametinib. 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 sau în monoterapie și temperatura pacientului este > 38°C, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la primul simptom al febrei. Tratamentul poate fi reluat după rezolvarea febrei. Dacă febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie reluat la o doză redusă odată ce febra a dispărut și dacă statusul clinic este adecvat. *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. Cazurile 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 acesta 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. Trametinib trebuie întrerupt la pacienții cu o scădere asimptomatică, absolută de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază și fracția de ejeție este sub limita de jos a normalului (LJN). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Trametinib trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă de gradul 3 sau 4 sau scădere semnificativă din punct de vedere clinic FEVS, care nu se redresează în 4 săptămâni. *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-existentă. *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 infiltrații, 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. *Erupții 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. *Sarcoidoză:* La unii pacienți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib au fost raportate cazuri de sarcoidoză, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu trametinib și dabrafenib. În cazul diagnosticării cu sarcoidoză, trebuie avut în vedere un tratament relevant. Este important ca sarcoidoza să nu fie interpretată eronat ca fiind o progresie a bolii. **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 improbabil 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. Trametinib (monoterapie), administrat în doză repetată în asociere cu contraceptivele orale combinate (noretindronă și etinil estradiol), nu a dus la pierderea eficacității contraceptivelor hormonale. *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 alimentare asupra absorbției trametinib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.** *Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei.* Paciente 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 întrebuințarea unei metode suplimentare sau alternative pe durata tratamentului și timp de 16 săptămâni după întreruperea acestuia. Utilizarea dabrafenib poate determina reducerea eficacității contraceptivelor 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, oboseală, 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 eritrodisesteziei 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, panarițiu, erupții cutanate tranzitorii pustulare, carcinom celular 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 eritrodizestezie 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, sarcoidoză, corioretinopatie, desprindere retiniană, edem periorbital, bradicardie, pneumonită, pancreatită, colită, insuficiență renală, nefrită. **Rare:** perforație 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 nedeșfăcut: 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:** 29 aprilie 2022. 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 și a funcției renale este necesară. Când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib sau în monoterapie și temperatura pacientului este > 38°C, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la primul simptom al febrei. Tratamentul poate fi reluat după rezolvarea febrei. Dacă febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie reluat la o doză redusă odată ce febra a dispărut și conform indicațiilor clinice. **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 recomandă monitorizarea pacienților cu semne și 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 sericătrebuie 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 tratament 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 pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existentă. **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 magneziul) 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. **Sarcoidoză.** La unii pacienți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib au fost raportate cazuri de sarcoidoză, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu dabrafenib și trametinib. În cazul stabilirii diagnosticării de sarcoidoză, trebuie avut în vedere un tratament relevant. Este important ca sarcoidoza să nu fie interpretată eronat ca fiind o progresie a bolii. **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, ketoconazol, 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 plasmaticice ale medicamentelor metabolizate de aceste enzime și poate afecta unele medicamente transportate. Reducerea concentrațiilor plasmaticice 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 contraceptivelor 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 poștei de mâncare, cefalee, tuse, greață, vărsături, diaree, hiperkeratoză, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare, artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților,pirexie, oboseală, tremurături, astenie. **Frecvente** (≥ 1/100 și < 1/10): carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoză seboreică, acrocordon (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 < 1/10): infecție a căilor urinare, celulită, foliculită, panarițiu, 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 ejeecție ventriculară redusă, hipotensiune arterială, limfoedem, dispnee, xerostomie, stomatită, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, 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, acrocordon (papilom cutanat), hipersensibilitate, sarcoidoză, 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, Merriion 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:** 8 decembrie 2021. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului(EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

