

# ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**ΟΜΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** ADCETRIS 50 mg κύβος για πυκνό αέριο για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg ιμπεριτουζιμάρη βεδοτίνη. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL περιέχει 5 mg ιμπεριτουζιμάρη βεδοτίνη. Το ADCETRIS είναι ένα ούζωμα αντι-CD30-κατευθυνόμενο μονοκλωνικό αντίσωμα (ανασυνθετική χημική ονομασφαιρίνη G1 [IgG1]), που παράγεται με τεχνολογία ανασυνθεμένου DNA σε κύτταρα ωθήκη κινεζικού κριτικού που συνδέεται ομοιοπλακίω με τον παράγοντα αντι-μικροσφαιρίνη μονομελιτομυελοματιοειδιστίνη E (MMAE). **Έκδοχο με νιπαστήρι:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 13,2 mg νιπαστήρι. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** **Λέμφωμα Hodgkin:** Το ADCETRIS ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα CD30 + Hodgkin (HL) Σταδίου IV χωρίς προηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, βινβαστίνη και δοκαρβαζίνη (AVD) (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30+ HL με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία λέμφωμα CD30+ Hodgkin (HL): 1. μετά από ASCT ή 2. μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπευτικές όταν η ASCT ή η χημειοθεραπεία με πολλούς παράγοντες δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή. **Συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα:** Το ADCETRIS σε συνδυασμό με κυκλοφosphamide, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (CHP) ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (sALCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL. **Δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα:** Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30 + δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα (CTCL) μετά από 1 τουλάχιστον προηγούμενη συστηματική θεραπεία. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών παραγόντων. **Δοσολογία: HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη [A], βινβαστίνη [V] και δοκαρβαζίνη [D] [AVD]) είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κατά τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών, για 6 κύκλους. Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με υποστηρίξη με αυξητικό παράγοντα (G-CSF), ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αντράξετε στην περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία. **HL με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία με ADCETRIS πρέπει να ξεκινά μετά από την ανάρωση από ASCT, βάσει κλινικής κρίσης. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν έως και 16 κύκλους. **Υποτροπάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η αντιστοιχία αρχική δόση για την επαναληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λαβούν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μεγάλο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου). **sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (κυκλοφosphamide (C), δοξορουβικίνη (H) και πρεδνιζόνη (P), (CHP)) είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 8 κύκλους. Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αντράξετε στις ΠΧΠ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για τους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία. **Υποτροπάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η αντιστοιχία αρχική δόση για την επαναληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λαβούν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μεγάλο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου). **CTCL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με CTCL πρέπει να λαμβάνουν μέχρι 16 κύκλους θεραπείας. **Γενικά:** Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 kg, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το βάρος των 100 kgών για τον υπολογισμό της δόσης. Πριν από τη χορήγηση της κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). **Προσαρμογές δόσης: Ουδετεροπενία:** Αν παρουσιαστεί ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με καλύτερη/επιπλέον δόσεων. Αντράξετε στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 για τις κατάλληλες συνδυαστικές δοσολογίες για μονοθεραπεία και για συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. επίσης παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

**Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία με μονοθεραπεία**

Βαθμίοι σοβαρότητας ουδετεροπενίας (σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE <sup>a</sup> ))	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος
Βαθμίοι 1 (< LLN-1.500/mm <sup>3</sup> < LLN-1.5 x 10 <sup>9</sup> /l) ή Βαθμίοι 2 (< 1.500-1.000/mm <sup>3</sup> < 1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμίοι 3 (< 1.000-500/mm <sup>3</sup> < 1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) ή Βαθμίοι 4 (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι η τοξικότητα να επιστρέψει σε ≤ Βαθμίο 2 ή στην αρχική τιμή και στη συνέχεια επαναρχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα <sup>b</sup> . Εξετάστε το ενδογένο G-CSF ή GM-CSF σε επόμενους κύκλους για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμίου 3 ή Βαθμίου 4.

<sup>a</sup> Οι Βαθμίοι βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 3.0. <sup>b</sup> Ουδετεροφίλοι/κοκκοκύτταρα LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο

<sup>a</sup> Οι ασθενείς που εμφανίζουν λεμφοπενία Βαθμίου 3 ή Βαθμίου 4 μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία χωρίς διακοπή.

**Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας**

Βαθμίοι σοβαρότητας ουδετεροπενίας (σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE <sup>a</sup> ))	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος δοσολογίας
Βαθμίοι 1 (< LLN-1.500/mm <sup>3</sup> < LLN-1.5 x 10 <sup>9</sup> /l) ή Βαθμίοι 2 (< 1.500-1.000/mm <sup>3</sup> < 1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία. Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα.

<sup>a</sup> Οι Βαθμίοι βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 4.03-βλ. Ουδετεροφίλοι/κοκκοκύτταρα LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο.

**Περιφερική νευροπάθεια:** Αν παρουσιαστεί περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια ή αν επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αντράξετε στον Πίνακα 3 και 4 για τις κατάλληλες συνδυαστικές δοσολογίες για μονοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

**Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια με μονοθεραπεία**

Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας (σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE <sup>a</sup> ))	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος
Βαθμίοι 1 (παρασθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς απώλεια λειτουργίας)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμίοι 2 (παρεμβολή με τη λειτουργία, όχι όμως με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμίο 1 ή στην αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες
Βαθμίοι 3 (παρεμβολή με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμίο 1 ή στην αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες.
Βαθμίοι 4 (αισθητική νευροπάθεια που επφέρει αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία

<sup>a</sup> Οι Βαθμίοι βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 3.0. βλ. νευροπάθεια: κινητική νευροπάθεια: αισθητική και νευροπαθητικός πόνος.

**Πίνακας 4: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας**

Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας (σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE <sup>a</sup> ))	Συνδυαστική θεραπεία με AVD	Συνδυαστική θεραπεία με CHP
Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος
Βαθμίοι 1 (παρασθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς απώλεια λειτουργίας)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμίοι 2 (παρεμβολή στη λειτουργία, όχι όμως στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μειώστε τη δόση σε 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες	Αισθητική νευροπάθεια: Συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης. Κινητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες.
Βαθμίοι 3 (παρεμβολή στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε θεραπεία με ADCETRIS μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμίο 2, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες.	Αισθητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες. Κινητική νευροπάθεια: Διακόψτε τη θεραπεία.
Βαθμίοι 4 (αισθητική νευροπάθεια που επφέρει αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία	Διακόψτε τη θεραπεία

<sup>a</sup> Οι Βαθμίοι βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 4.03. βλ. νευροπάθεια: κινητική νευροπάθεια: αισθητική και νευροπαθητικός πόνος.

**Ειδική πληθυσμιακή ασθένεια: Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία:** Συνδυαστική θεραπεία: Οι ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία, όταν η κρεατινίνη ούρων είναι ≥ 2,0 mg/dL και/ή η κάθαρση κρεατινίνης ή η υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης είναι ≤ 40 mL/λεπτό. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με βαριά νευρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με AVD είναι 0,9 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με CHP είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών δοκιμών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όταν η ολική χολερυθρίνη είναι > 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) (εκτός εάν οφείλεται στο σύνδρομο Gilbert) ή η ασπρική αμυνοτρανσφεράση (AST) ή η αμυνοτρανσφεράση της ολικής (ALT) είναι > 3 φορές το ULN ή > 5 φορές το ULN ή η αύξηση της οποίας μπορεί να αποδοθεί εύλογα στην παρουσία HL στο ήπαρ. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ήπια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία. **Μονοθεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση έγχυσης σε ασθενείς με σοβαρή νευρική δυσλειτουργία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη δόση έγχυσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ηλικιωμένοι:** Οι συνιστάσεις δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι ίδιες με τις συνιστάσεις δοσολογίας για ενήλικες. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ADCETRIS σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους «Ανεπιθύμητες ενέργειες» αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης:** Η αντιστοιχία αρχική δόση του ADCETRIS εγχύεται σε διάστημα 30 λεπτών. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». Το ADCETRIS δεν πρέπει να χορηγείται με τοξική ενδοφλέβια έγχυση (push ή bolus). Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται μέσω αποστειρωμένης ενδοφλέβιας γραμμής και δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Η συνδυασμένη χορήγηση βλεομυκίνης και ADCETRIS προκαλεί τοξικότητα πνευμόνων. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Προσοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια:** Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS μπορεί να προκύψει επανενεργοποίηση του ιού John Cunningham (JCV) που οδηγεί σε προσδοκίσιμη πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) και θάνατο. Η PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία μετά από προηγούμενη λήψη πολλαπλών θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας. Η PML είναι μια σπάνια απομεινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκύπτει από επανενεργοποίηση του λανθάνοντος ιού JCV και συχνά είναι θανατηφόρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα σημεία ή συμπτώματα ή επίδειξη της νευροπάθειας, γνωστική συμπεριφορά που μπορεί να υποδηλώνει PML. Το ADCETRIS δε θα πρέπει να χορηγείται για οποιοδήποτε περαιτέρω με ύποψια PML. Η

προτεινόμενη αξιολόγηση της PML περιλαμβάνει συμβαλλή νευρολόγου, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ενίσχυση γαδολίνιου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για JCY DNA με αξιωματική αντίδραση πολυμεράσης ή βιοψία εγκεφάλου με ενδείξεις JCY. Η αρνητική εξέταση JCY PCR δεν αποκλείει την PML. Ενδείξεις για διακοπή/απόσυρση παρακολούθηση και αξιολόγηση εάν δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ενολοκλαστική διάγνωση. Η δοσολογία του ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί τακτικά όταν επιβεβαιωθεί διάγνωση PML. Ο γιατρός θα πρέπει να προοίσει ιδιαίτερα για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία ενδέχεται να μην ανιχνεύσει ο ασθενής (π.χ. γνωστικά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). **Παγκρετίτιδα:** Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS. Θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επανεμφανιζόμενο κοιλιακό άλγος, το οποίο μπορεί να είναι υποδηλωτικό οξείας παγκρεατίτιδας. Η αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς μπορεί να περιλαμβάνει οματική εξέταση, εργαστηριακή αξιολόγηση για αμύλη ορού και λιπάση ορού, και κοιλιακή απεικόνιση, όπως υπέρηχο και άλλα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα. Το ADCETRIS πρέπει να σταματήσει για οποιαδήποτε ύπαιστη περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας. Το ADCETRIS πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας. **Πνευμονική τοξικότητα:** Περιπτώσεις πνευμονικής τοξικότητας, που συμπεριλαμβάνουν πνευμονίτιδα, άγνωστη πνευμονοπάθεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ορισμένες με θανατηφόρες εκδόσεις, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Απαιτείται να επιβεβαιωθεί αιτιολογική συσχέτιση με το ADCETRIS, ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ. βήχα, δύσπνοια), πρέπει να πραγματοποιηθεί τσίχα διαγνωστική αξιολόγηση και οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία κατάλληλα. Εξέταστε το ενδεδειγμένο να διατηρήσετε τη δόση του ADCETRIS κατά την αξιολόγηση και μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων. **Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις:** Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS έχουν αναφερθεί **σοβαρές λοιμώξεις** όπως πνευμονία, σταφυλοκοκκική βακτηριακή, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκδόσεων) και έρπης ζωστήρας, κυτταρομεγαλοϊού (CMV) (επανεργοποίηση) καθώς και ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία Pneumocystis jirovecii και στοματική καντιντίαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την εμφάνιση δυνάμει σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων. **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση:** Έχουν αναφερθεί άμεσες και καθυστερήσεις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), καθώς και ανορμολογικές αντιδράσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση. Εάν εμφανιστεί ανορμολογική αντίδραση, η χορήγηση του ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά και να χορηγηθεί η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Εάν προκύψει μια IRR, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να επιβληθεί κατάλληλη ιατρική διαχείριση. Η έγχυση μπορεί να επαναρχισεί με πιο αργό ρυθμό μετά την επίλυση του συμπτώματος. Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπίσει προηγούμενες IRR θα πρέπει να λάβουν προεργασία για τις μετγενέστερες έγχυσης. Η προεργασία μπορεί να περιλαμβάνει παρακεταμόλη, ένα αντιισταμινικό και ένα κορτικοστεροειδές. Οι IRR είναι πιο συχνές και πιο σοβαρές σε ασθενείς με αντισώματα στην πρηνουλιμμάβη βεδοτίνη (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). **Σύνδρομο λύσης όγκου:** Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) με το ADCETRIS. Οι ασθενείς με ταχείας πολλαπλασιαζόμενο όγκο και έντονη επίδραση όγκου κινδυνεύουν να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική. Η διαχείριση του TLS μπορεί να περιλαμβάνει επιθετική ενυδάτωση, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, διόρθωση των ανωμαλιών στους ηλεκτρολύτες, αντι-υπεροσμωτική θεραπεία και υποστηρικτική φροντίδα. **Περιφερική νευροπάθεια:** Το ADCETRIS μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, και αισθητική και κινητική. Η περιφερική νευροπάθεια που εντάσσεται από το ADCETRIS είναι ανιχνεύσιμη από τη συναισθηματική έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμη. Σε κλινικές δοκιμές, η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων τους (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα νευροπάθειας, όπως υπαισθησία, υπεραίσθησία, παραισθησία, διανοητική, διαφορία, αίσθημα καύσου, νευροπαθητικός πόνος ή αδυναμία. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν νέα ή επιδεινούμενη περιφερική νευροπάθεια μπορεί να απαιτούν καθυστέρηση ή μείωση της δόσης του ADCETRIS ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). **Αιματολογικές τοξικότητες:** Με το ADCETRIS μπορεί να εμφανιστεί αναιμία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, θρομβοπενία και παρατεταμένη ( $\geq 1$  εβδομάδα) ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4. Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Εάν εμφανιστεί ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, ανατρέξτε στην παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». **Επιμέρση ουδετεροπενίας:** Έχει αναφερθεί επιμέρση ουδετεροπενίας (πυρετός άγνωστης προέλευσης χωρίς κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένα λοιμώδη με απόλυτο αριθμό ουδετεροφώνων  $< 1,0 \times 10^9/L$ , πυρετός  $\geq 38,5^\circ C$  αναρ. CI.0E.3). Η με τη θεραπεία με ADCETRIS. Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση πυρετού και η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική, εάν εμφανιστεί επιμέρση ουδετεροπενίας. Σε θεραπεία συνδυασμού με AVD ή CHR, η προχωρημένη ηλικία αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για επιμέρση ουδετεροπενίας. Όταν το ADCETRIS χορηγείται σε συνδυασμό με AVD ή CHR, συνιστάται πρωταγής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας από την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία. **Βαρές θερμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR):** Με το ADCETRIS έχουν αναφερθεί περιπτώσεις SCAR, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της φαρμακευτικής αντίδρασης με πρωτογενή και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). Θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί για το SJS και την TEN. Εάν προκύψει SJS, TEN ή DRESS, το ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία. **Γαστρεντερικές επιπλοκές:** Γαστρεντερικές επιπλοκές που συμπεριλαμβάνουν εντερική απόφραξη, ειλείο, εντεροκολίτιδα, ουδετεροπενική κοιλίτιδα, διάρροια, έλκος, διάρτηση και αιμορραγία, ορισμένες με θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το ADCETRIS. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων ή επιδεινούμενων παραπάνω γαστρεντερικών συμπτωμάτων, διενεργήστε ταχεία διαγνωστική αξιολόγηση και υποβάλτε τους ασθενείς σε κατάλληλη θεραπεία. **Ηπατοτοξικότητα:** Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με το ADCETRIS, υπό τη μορφή αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Σοβαρές περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας, που συμπεριλαμβάνουν και θανατηφόρες εκδόσεις, έχουν επίσης εμφανιστεί. Υπών προληπτικές ηπατικές νόσους, συνιστάται να ταυτοποιούνται και ταυτόχρονα φαρμακευτικές αγωγίες ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται, πριν από την έναρξη της θεραπείας, και να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ηπατοτοξικότητα ενδέχεται να χρειάζεται καθυστέρηση, αλλαγή στη δόση ή διακοπή του ADCETRIS. **Υπερπυλακμία:** Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών έχει αναφερθεί υπερπυλακμία σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκόζη ορού οποιοδήποτε ασθενή που θα εμφανίσει οξεία υπερπυλακμία. Αντιδραστική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται όταν απαιτείται. **Εξέγερση στη θέση έγχυσης:** Έχει παρατηρηθεί εξέγερση κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας έγχυσης. Δεδομένης της πιθανότητας εξέγερσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. **Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία:** Η επιμέρση σε ασθενείς με νευρική και ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν ότι η καθαρή της MMAE ενδέχεται να επηρεαστεί από σοβαρή νευρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και από χαμηλές συγκεντρώσεις λευκοκυττάρων ορού CD30+ CTCL. Το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας σε υποτύπους CD30+ CTCL αλλάξουν από την σπογγιοειδή μικροψαφίδα (MF) και το πρωτογενές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (gpALCL) δεν είναι σαφές λόγω της έλλειψης ισχυρών στοιχείων. Σε δύο μελέτες φάσης II, μονού βραχίονα, του ADCETRIS, ενεργήθηκε νέος εμφανισθηκε στους υποτύπους συνδρόμου Sézary (SS), λεμφωματώδους βελτίωσης (LpP) και μεκτική ιστολογίας CTCL. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι οι αποτελεσματικότητες και η ασφάλεια μπορούν να εξαχθούν σε άλλους υποτύπους CTCL CD30+. Ωστόσο, το ADCETRIS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άλλους υποτύπους CD30+ CTCL, μετά από προσεκτική θεώρηση του δυναμικού οφέλους-κινδύνου σε εξοπλισμένη βάση. **Περικετότητα νατρίου στα έξωδα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μεγάλη ποσότητα 13,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που αντιστοιχεί σε 0,7% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για ενήλικα. **Ληηλαστικότητα:** Προκειμένου να βελτισθεί η χρησιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Το προφίλ ασφαλείας του ADCETRIS βλάπεται στο διαθέσιμο δεδομένα των κλινικών δοκιμών, στο Πρόγραμμα Ασθενών σε Ονομαστική Βάση (Named Patient Program NPP), και στην εμπειρία που υπάρχει μετά την κυκλοφορία του μέχρι σήμερα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που περιγράφονται παρακάτω είναι στον Πίνακα 5 έχουν καθοριστεί με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από κλινικές μελέτες. **Μονοθεραπεία:** Στο ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων του ADCETRIS ως μονοθεραπείας από τις μελέτες για τα HL, sALCL και CTCL (SG235-0003, SG235-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 και C25007, βλ. παράγραφο 5.1) οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) ήταν λοιμώξεις περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ναυτία, κόπωση, διάρροια, πυρετός, ουδετεροπενία, λοιμώδη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, αρθραλγία, εξάνθημα, βήχας, έμετος, κνησμός, περιφερική κινητική νευροπάθεια, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, δυσκοιλιότητα, δύσπνοια, μιλιακά, οματικό βάρος μειωμένο, και κοιλιακό άλγος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εμφανίστηκαν στο 12% των

ασθενών. Η συχνότητα των μονοδικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν  $\leq 1\%$ . Ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 24% των ασθενών που έλαβαν ADCETRIS. Τα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανοληπτική θεραπεία με το ADCETRIS (SGN35-006, βλ.) ήταν ομοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2, με εξαίρεση την περιφερική κινητική νευροπάθεια, η οποία είχε υψηλότερη επίπτωση (28% έναντι 9% στις βασικές μελέτες φάσης 2) και ήταν κυρίως Βαθμού 2. Οι ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη επίπτωση αρθραλγίας, αναμίας Βαθμού 3 και σφραγισίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL, οι οποίοι δεν είχαν λάβει απόλυτο μάχημα αρχικών κυττάρων και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με τη συνιστώμενη δόση των 1,8 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες σε μια μελέτη μονού βραχίονα, φάσης 4 (n = 60), στην κλιμάκωση δόσης φάσης 1, σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες (n = 15 ασθενείς) και στο NPP (n = 26 ασθενείς), ήταν σύμφωνα με τα προφίλ ασφαλείας των βασικών κλινικών μελετών. **Συνδυαστική θεραπεία:** Για πληροφόρηση ασφαλείας για τους παράγοντες χημειοθεραπείας που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS (δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δοκαρβαβίνη (AVD) ή κυκλοσπομίνη, δοξορουβικίνη και προδίνονη (CHP)) ανατρέξτε στην περιλήψη των χαρακτηριστικών αυτών των προϊόντων. Στις μελέτες του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία σε 662 ασθενείς με προχωρημένο HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία (C25003) και σε 223 ασθενείς με CD30+ περιφερικό T-κυτταρικό λέμφωμα (PTCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία (SGN35-014), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) ήταν: λοιμώξεις, ουδετεροπενία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, διάρροια, κόπωση, πυρετός, αλκαπεία, αναιμία, μειωμένο σωματικό βάρος, στασιμότητα, επιμέρση ουδετεροπενίας, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, απνία, σπασμικός πόνος, εξάνθημα, βήχας, δύσπνοια, αρθραλγία, μυαλγία, σφραγισία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, λοιμώδη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, και άλλα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυαστική θεραπεία ADCETRIS, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 34% των ασθενών. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε  $\geq 3\%$  των ασθενών περιλαμβάνουν επιμέρση ουδετεροπενίας (15%), πυρετός (5%) και ουδετεροπενία (3%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε 10% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε  $\geq 2\%$  των ασθενών περιλαμβάνουν περιφερική αισθητική νευροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το ADCETRIS καταγράφονται ανά Κατηγορία Οργάνου Συστήματος, και Προηγούμενο Όρο MedDRA (βλ. Πίνακα 5). Εντός κάθε Κατηγορίας Οργάνου Συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με κατηγορίες συχνότητας ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τη διαθέσιμη δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο ADCETRIS**

Κατηγορία/όργανο σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Πολύ συχνές	Λοίμωξη*, λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη*, λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	Έρπης ζωστήρας, πνευμονία, απόλυτος έρπης, καντιντίαση του στόματος	Πνευμονία, καντιντίαση του στόματος, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία, έρπης ζωστήρας
Όχι συχνές	Πνευμονία Pneumocystis jirovecii, βακτηριακή από σταφυλοκοκκό, λοιμώδη από κυτταρομεγαλοϊό ή επανεργοποίηση, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία	Έρπης απόλυτος, πνευμονία από Pneumocystis jirovecii
Συχνότητα μη γνωστή	Προεδητική πολυκατακτική λευκοεγκεφαλοπάθεια	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία <sup>a</sup> αναμίας, επιμέρση ουδετεροπενίας
Συχνές	Αναιμία, θρομβοπενία	θρομβοπενία
Όχι συχνές	Επιμέρση ουδετεροπενίας	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Όχι συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτική αντίδραση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Πολύ συχνές		Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Υπεργλυκαιμία	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Σύνδρομο λύσης όγκου
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
Πολύ συχνές		Αιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια <sup>a</sup> , περιφερική κινητική νευροπάθεια <sup>a</sup> , ζάλη
Συχνές	Ζάλη	
Όχι συχνές	Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>		
Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια	Βήχας, δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα
Όχι συχνές	Οξεία παγκρεατίτιδα	Οξεία παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		
Συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Πολύ συχνές	Εξάνθημα <sup>a</sup> , κνησμός	Αλκαπεία, εξάνθημα <sup>a</sup>
Συχνές	Αλκαπεία	Κνησμός
Όχι συχνές	Σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Σύνδρομο Stevens Johnson <sup>a</sup>

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ημισοφολίτα και συστηματικά συμπληρώματα (DRESS)	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία	Πόνος οστών, αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Συχνές:	Οσφυαλγία	
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
Πολύ συχνές:	Κόπωση, πυρετός, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση*	Κόπωση, πυρετός
Συχνές:	Ρίγη	Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση†, ρίγη
Μη γνωστές:	Εξάγγιση στο σημείο της έγχυσης.	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος μειωμένο

\* Αντιπροσάφειση ομοδοποίησης προτιμωμένων φάρμακων.

† Δεν αναφέρθηκε τοξική επίδραση νεκρόλυση στο σχήμα συνδυαστικής θεραπείας.

‡ Η εξαγγιση μπορεί να επηρεάσει ερυθρότητα του δέρματος, άλγος, οίδημα, σχηματισμό φυκτανών, απώλεια δέρματος ή κυταρίδια στο σημείο της έγχυσης ή γύρω από αυτό.

**Περιγραφή επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, Ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία: Μονοθεραπεία:** Σε κλινικές δοκιμές, η ουδετεροπενία οδήγησε σε καθυστερήσεις δόσεων στο 13% των ασθενών. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 13% και ουδετεροπενία βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Ένας ασθενής χρειάστηκε μείωση της δόσης και 1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω της ουδετεροπενίας. Σφαγή και παρατεταμένη (≥ 1 εβδομάδα) ουδετεροπενία μπορεί να προκύψει με αυτή τη θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο < 1% των ασθενών (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Στον πληθυσμό των βασικών δοκιμών φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004), η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή βαθμού 4 ήταν περιορισμένη (1 εβδομάδα). Το 2% των ασθενών παρουσίασαν ουδετεροπενία βαθμού 4 με διάρκεια ≥ 7 ημέρες. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς στον πληθυσμό της βασικής μελέτης φάσης 2 με ουδετεροπενία βαθμού 3 ή βαθμού 4 παρουσίασαν περαιτέρω σχετιζόμενες λοιμώξεις και η πλειονότητα των περαιτέρω σχετιζόμενων λοιμώξεων ήταν βαθμού 1 ή βαθμού 2. Συνδυαστική θεραπεία: Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, η ουδετεροπενία οδήγησε σε καθυστέρηση δόσεων στο 19% των ασθενών. Αναφέρθηκε ουδετεροπενία βαθμού 3 στο 17% και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 41% των ασθενών. Δύο τους εκατό των ασθενών χρειάστηκαν μείωση της δόσης και < 1% διέκοψαν ένα ή περισσότερα από τα φάρμακα της μελέτης, λόγω ουδετεροπενίας. Αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 20% των ασθενών που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Η συχνότητα της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν 13% σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις: Μονοθεραπεία: Σε κλινικές δοκιμές, σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 10% των ασθενών, σημάδια ή σηπτική καταπληξία εμφανίστηκαν σε < 1% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν έρπης ζωστήρας και απλός έρπης. Συνδυαστική θεραπεία: Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, εμφανίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων, στο 15% των ασθενών. Σημάδια, ουδετεροπενική σηψαιμία, σηπτική καταπληξία ή βακτηριαιμία εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν λοιμώξεις από τον ιό έρπης. Περιφερική νευροπάθεια: Μονοθεραπεία: Σε κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε νευροπάθεια σφαιροειδής στη θεραπεία στο 57% του πληθυσμού, περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 13% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 15%, σε μείωση της δόσης στο 15% και σε καθυστερήσεις της δόσης στο 16% των ασθενών. Για τους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 12 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς που διέκοψαν λόγω περιφερικής νευροπάθειας ήταν 11 κύκλοι. Ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, στις βασικές μελέτες φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004) και στις τυχοποιημένες μελέτες μονοθεραπείας φάσης 3 (SGN35-005 και C25001), ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας μέχρι την τελευταία αξιολόγηση κυμάνθηκε από 48,9 έως 98 εβδομάδες. Κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι ασθενείς (82-85%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν υποχώρηση ή βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη μέχρι την υποχώρηση ή βελτίωση όλων των συμπτωμάτων κυμάνθηκε από 16 έως 23,4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτικό HL η SALCL που υποβλήθηκαν σε επανοληπτική θεραπεία με ADCETRIS (SGN35-006), η πλειονότητα των ασθενών (80%) παρουσίασε επίσης βελτίωση ή υποχώρηση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης. Συνδυαστική θεραπεία: Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με AVD, νευροπάθεια που έληξε άμεσα αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 67% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 11% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 7%, σε μείωση της δόσης στο 21% και σε καθυστέρηση δόσεων στο 1% των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 8 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 8 δόσεων ADCETRIS + AVD (A+AVD) πριν από τη διακοπή ενός ή

περισσότερων παραγόντων. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από την ολοκλήρωση της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 286 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (86%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίση ή βελτίωση από τα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 17 εβδομάδες (έγρος από 0 εβδομάδες έως 283 εβδομάδες). Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με CHP, νευροπάθεια που έληξε άμεσα αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 52% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 9% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 1%, σε μείωση της δόσης στο 7% και σε καθυστέρηση δόσεων σε < 1% των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 9,1 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 5 δόσεων ADCETRIS + CHP (A+CHP) πριν από τη διακοπή ενός ή περισσότερων παραγόντων. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 177 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, το 64% των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίση ή βελτίωση από τα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 19,0 εβδομάδες (έγρος από 0 εβδομάδες έως 205 εβδομάδες). Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση: Μονοθεραπεία: IRR, όπως κεφαλαλγία, εξάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνησμός και θίγος αναφέρθηκαν στο 12% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κίνδυνο, αγγειοόδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά. Συνδυαστική θεραπεία: IRR όπως κεφαλαλγία, εξάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνησμός, θίγος, άλγος της θέσης έγχυσης και πυρετός αναφέρθηκαν στο 8% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κίνδυνο, αγγειοόδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά. Αναισθησιολογία: Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς εξετάζονταν περιοδικά για αναισθησία στη μπρεντουζιμίνη βεδοθίνη χρησιμοποιώντας μια ευαισθητή αναισθησιολογία ηλεκτροχρησιμευσιολογία. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση αντίδρασης οπιοειδών με την έγχυση σε ασθενείς με αναισθησία στη μπρεντουζιμίνη βεδοθίνη σε σχέση με τους ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα των δοκιμών ήταν παροδικά θετικά ή αρνητικά. Η παρουσία αναισθησιολογίας στην μπρεντουζιμίνη βεδοθίνη δε συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της μπρεντουζιμίνης βεδοθίνης στον ορό και δεν είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της αποτελεσματικότητας της μπρεντουζιμίνης βεδοθίνης. Παρόλο που η παρουσία αναισθησιολογίας στην μπρεντουζιμίνη βεδοθίνη δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ανάπτυξη IRR, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση IRRs σε ασθενείς με επίμονα θετική τιμή αναισθησιολογίας έναντι του φαρμάκου (ADA) σε σχέση με ασθενείς που είχαν παροδικά θετική τιμή ADA και ποτέ θετική τιμή ADA. Μελέτη μονοθεραπείας C25002: Υπήρξε τάση αυξημένης κάθαρσης της μπρεντουζιμίνης βεδοθίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς επιβεβαιωμένα θετικούς για ADA. Μηδεν ασθενείς ηλικίας < 12 ετών (0 από 11) και 2 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών (2 από 23) κατέστησαν επίμονα θετικοί για ADA. Μελέτη συνδυαστικής φάσης C25004: Το ποσοστό θετικών για ADA στη μελέτη C25004 ήταν χαμηλό. Από τους 59 ασθενείς, 4 ασθενείς (ηλικίας ≥ 12 ετών) κατέστησαν παροδικά θετικοί σε ADA και κανένας ασθενής δεν κατέστη επίμονα θετικός σε ADA. Λόγω του μικρού αριθμού παροδικά θετικών σε ADA ασθενών, η επίπτωση των ADA στην αποτελεσματικότητα δεν είναι καταληκτική. Παιδιατρικός πληθυσμός: Μελέτη μονοθεραπείας C25002: Η ασφαλεία αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 1/2 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7-17 ετών (n = 36) με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία (u/a) HL και sALCL. Σε αυτή τη μελέτη σε 36 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν νέα θέματα ασφαλείας. Μελέτη συνδυαστικής φάσης C25004: Η ασφαλεία αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισημάνσης σε 59 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών με προηγούμενη μη αντιμετωπιζόμενο κλασικό CD30+ HL προχωρημένου σταδίου σε συνδυασμό με ημιμοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτή τη μελέτη δεν αναφέρθηκαν νέα θέματα ασφαλείας για την ασφαλεία. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (17%). Η προφύλαξη με G-CSF εξετάστηκε ως ενδεχόμενο κατά την κρίση του ιατρού. Συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας (σύμφωνα με το τυποποιημένο ερώτημα MedDRA) αναφέρθηκαν στο 24% των παιδιατρικών ασθενών σε αυτή τη μελέτη. Ηλικιωμένοι: Μονοθεραπεία: Το προφίλ ασφαλείας σε ηλικιωμένους ασθενείς γενικά συμβαδίζει με αυτό των ενηλίκων ασθενών. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε συμπτώματα όπως πνευμονία, ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία. Συνδυαστική θεραπεία: Σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών, n = 186 [21%]), η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε όλους τους βραχίονες της θεραπείας. Αναφέρθηκαν περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τροποποιήσεις δόσης (συμπεριλαμβανομένων καθυστερήσεων, μείωσης και διακοπών δόσεων) σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό της μελέτης. Η προχωρημένη ηλικία ήταν παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής ουδετεροπενίας στους ασθενείς και στους δύο βραχίονες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF εμφάνισαν μικρότερη επίπτωση ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες μέσω: **Ελλάδα:** στο Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** τον Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Νευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **ΚΑΤΩΤΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Danía, [medinfo@EMA@takeda.com](mailto:medinfo@EMA@takeda.com) **Τοπικός αντιπρόσωπος της Άδεας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:** TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε, Τηλ: +30 210 6387800. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/12/794/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 11/2022. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ. ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΙΑΤΡΟ. ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ.