

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ehertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab deruxtecan 100 mg. După reconstituire, un flacon de 5 ml de soluție conține trastuzumab deruxtecan 20 mg/ml(vezi pct. 6.6).

Trastuzumab deruxtecan este un conjugat anticor-medicament (CAM) care conține un anticor monoclonal IgG1 anti-HER2 umanizat (AcM) cu aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumabul, produs din celulele mamare (celule ovariene de lamster chinensis), legat covalent de doxorubicină, un inhibitor al topoisomerazei și un inhibitor al topoisomerazei 1, prin intermediul unei legături scindabile pe baza de tetrapetide. Aproximativ 8 molecule de deruxtecan sunt atașate la fiecare moleculă de anticor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Pulbere liofilizată de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ehertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezechiblsau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

4.2 Doze și mod de administrare
Ehertu trebuie prescris de către un medic și administrat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Ehertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab entansuzin. Ehertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab entansuzin. Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan trebuie să aibă un status documentat de tumoare HER2 pozitivă, definit printr-un scor de 3 + prin diagnostic imunohistochimic (IHC) sau printr-un raport ≥ 2 prin hibridizare *in situ* (IHS) sau prin hibridizare cu fluorescență *in situ* (FISH) evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul test alternativ validat.

Doze
Doza recomandată de Ehertu este de 5,4 mg/kg administrat sub forma unei perfuzii intravenoase odată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Ehertu pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute. Se pot administra medicamente antineoplazice, conform practicii medicale locale înconform toleranței pacienților, pentru profilaxia sau tratament. Viteza de perfuzie a Ehertu trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestăsimptome asociate perfuziei. Administrarea de Ehertu trebuie oprită definitiv în cazul apariției reacțiilor severe asociate perfuziei.

Modificări ale dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Ehertu, conform îndrumărilor furnizate în Tabelele 1 și 2. Doza de Ehertu nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

Programul de reducere a dozei (Doza inițială este de 5,4 mg/kg)	Doza ce trebuie administrată
Prima reducere a dozei	4,4 mg/kg
A doua reducere a dozei	3,2 mg/kg
Necesitate de reducere suplimentară a dozei	Se va opri tratamentul

Reacție adversă	Severitate	Modificarea tratamentului
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonie	BPI/pneumonieă asimptomatică(Gradul 1)	Se interupe administrarea Ehertu până la rezolvarea la Gradul 0, apoi: • dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza. • dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, sereduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1). • se va avea în vedere tratamentului corticosteroizi, imediat ce suspensiunea BPI/pneumonii (vezi pct. 4.4).
	BPI/pneumonieă simptomatică(Gradul 2 sau peste)	• Se va opri definitiv administrareaEhertu. • Se va începe cu prongitudinale tratamentului cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonii (vezi pct. 4.4).
Neutropenie	Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l)	• Se va interupe administrareaEhertu până la rezolvarea la

Reacție adversă	Severitate	Modificarea tratamentului
		Gradul 2 sau mai puțin, apoi se vameňuje doza.
	Gradul 3 (sub 0,5 × 10 ⁹ /l)	• Se va interupe administrareaEhertu până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin. • Se va reduce doza cu un nivel(vezi Tabelul 1).
Neutropenie febrilă	Număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 10 ⁹ /l și temperatură mai mare de 38,3°C sau temperatură susținută de 38°C sau mai mare, timp de peste o oră.	• Se va interupe administrareaEhertu până la rezolvare. • Se va reduce doza cu un nivel(vezi Tabelul 1).
Fracție de eiecție aventriculului stâng (FEVS) scăzută	FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%	• Se va confirma tratamentul cuEhertu.
	FEVS cuprinsă între 40% și 45%	• Se va continua tratamentul cuEhertu. • Se va repeta evaluarea FEVS indus de 3 săptămâni.
	Și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între10% și 20%	• Se va interupe administrareaEhertu. • Se va repeta evaluarea FEVS indus de 3 săptămâni. • Dacă FEVS nu s-a recuperat la 10%față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Ehertu. • Dacă FEVS se recuperează la 10%față de valoarea inițială, se va reîntreratamentul cu Ehertu la aceeași doză.
	FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%	• Se va interupe administrareaEhertu • Se va repeta evaluarea FEVS indus de 3 săptămâni. • Dacă FEVS este mai mică de 40%sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitivadministrarea Ehertu.
	Insuficiență cardiacă congestivă(ICC) simptomatică	• Se va opri definitiv administrareaEhertu.

Gradele de toxicitate sunt în conformințe cu Criteriile terminologice comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer, versiunea 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.4.03)

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuza trebuie administrată la doza și/cu viteză pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârsmie

Nu este necesară ajustarea dozei de Ehertu la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Sunt disponibiledate limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [Cl_{cr}] ≥ 60 și < 90 ml/min) sau moderată (Cl_{cr} ≥ 30 și < 60 ml/min) (vezi pct. 5.2). Posibila necesitate sa a ajusta doza la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi stabilită, din cauză de date insuficiente. O incidentă mai mare a BPI de gradul 1 și 2 a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu bilirubinemie totală ≤ 1,5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), indiferent de valoarea serică a aspartat transaminazei (AST). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi stabilită, din cauză de date insuficiente; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Significații și eficacitate Ehertu la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au foststabilite. Nu sunt disponibile date. Nu este necesară ajustarea dozei Ehertu la copii și adolescenți. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Ehertu nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Ehertu (trastuzumabderuxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab entansuzin.

Trastuzinabte

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotuluimedicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Boală pulmonară interstițială/pneumonieă

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonieă la utilizarea Ehertu (vezi pct. 4.8). Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie săfurnească rapoarte imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonieă. Dovezile de BPI/pneumonieă trebuie investigate cuipromptitudine. Pacienții cu insuficiență radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonieă asimptomatică(Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg sau echivalent). Tratamentul cu Ehertu trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). Pentru BPI/pneumonieă simptomatică(Gradul 2 sau peste), se va începe cu prongitudinale tratamentului cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile sau până la rezolvarea completă a constatărilor clinice și CT toracice. Apoi se va reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Ehertu trebuie opritdefinitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu orice BPI/pneumonieă simptomatică(Gradul 2 sau peste) (vezi pct. 4.2). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonieă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvoltat BPI/pneumonieă.

Neutropenie

În studiile clinice cu Ehertu au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Ehertu și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor clinice. În funcție de severitateaneutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Ehertu (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de eiecție a ventriculului stâng

Scăderea fracției de eiecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapie

anti-HER2. Din 234 de pacienți cu cancer mamar nerezechiblsau metastazat HER2 pozitiv cărora li s-a administrat Ehertu 5,4 mg/kg, au fost raportate trei cazuri (1,3%) de scădere a FEVS asimptomatică, dintre care 2 (0,9%) erau de Gradul 2 și 1 (0,4%) era de Gradul 3. Scăderea FEVS pe baza parametrilor de laborator (ecocardiografie sau scintigrafie cardiacă prin achiziție de imagini multiple sincronizate (MUGA)) a fost observată în 37 de cazuri (16,9%), toate evenimentele au fost deGradul 2. Nu au fost observate scăderi ale FEVS la mai puțin de 40% sau scăderi absolute față de valoarea inițială mai mari de 20%. Tratamentul cu Ehertu nu a fost studiat la pacienții cu FEVS mai mică de 50% înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.8). Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau MUGA) pentru aevalua FEVS înainte de începerea administrării Ehertu și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Tratamentul cu Ehertu trebuie opritdefinitiv dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă. Tratamentul cu Ehertu trebuie oprit definitiv la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Ehertu poate cauza vătămarea fetală atunci când este administrat unei femeie gravide. În rapoartele de după punerea pe piață, utilizarea de trastuzumab, un antagonist al receptorilor HER2, în timpul sarcinii, a dus la cazuri de oligohidramnios manifestate sub formă de hipoplazie pulmonară fetală, anomalii scheletice și deces neonatal. Nu au fost constatărilor la animale și a mecanismului său de acțiune, componenta inhibitoare a topoisomerazei 1 din Ehertu, DXd, poate să cauzeze, de asemenea,vătămarea embriofetală atunci când medicamentul este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.6).

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Ehertu. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză de Ehertu. Bărbații cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ehertu; timp de cel puțin 1 luni după ultima doză de Ehertu (vezi pct. 4.6).

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Există date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Deoarece metabolismul și excreția bilară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoisomerazei 1, DXd, Ehertu trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B CYP3A și gp P, sau itraconazol,un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10-20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoisomerazei 1 eliberat, DXd. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Concepția la bărbați și femei

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrăriiEhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentuluiEhertu și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză. Bărbații cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpultratamentului cu Ehertu și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea Ehertu la femeile gravide. Cu toate acestea, trastuzumab, un antagonist al receptorului HER2, poate cauza vătămarea fetală atunci când este administrat unei femei gravide. În rapoartele de după punerea pe piață, utilizarea de trastuzumab în timpul sarcinii a dus la cazuri de oligohidramnios manifestate în unele cazuri ca hipoplazie pulmonarăfetală, anomalii scheletice și deces neonatal. Pe baza constatărilor la animale și a mecanismului său deacțiune, componenta inhibitoare a topoisomerazei 1 din Ehertu, DXd, poate fi de așteptat să cauzeze vătămarea embriofetală atunci când medicamentul este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Administrarea Ehertu la femeile gravide nu este recomandată, iar paciențele trebuie informate cu privire la posibilele riscuri asupra fătului, înainte de a rămâne gravide. Femeile care rămân gravide trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cuEhertu sau în decurs de 7 luni după ultima doză de Ehertu, se recomandă monitorizarea atentă.

Alăptarea

Nu se cunoște dacă trastuzumab deruxtecan se excretă în laptele uman. IgG umană se excretă în laptele uman, iar potențialul de absorbție și de reacții adverse grave pentru sugar nu este cunoscut. Prinurmare, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Ehertu sau timp de 7 luni după ultima doză. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Ehertuavând în vedere beneficiul alăptării pentru copil și/sau beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-a efectuat studii dedicate privind fertilitatea cu trastuzumab deruxtecan. Pe baza rezultatelor distansiale privind toxicitatea la animale, Ehertu poate afecta funcția de reproducere și fertilitatea masculină. Nu se cunoște dacă trastuzumab deruxtecan sau metaboliții săi se găsesc în lichidul seminal. Înainte de începerea tratamentului, pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande să solicite consiliere privind conservarea spermei. Pacienții bărbați nu trebuie să congeleze sau să donezespermă pe tot parcursul perioadei de tratament și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Ehertu.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje
Ehertu poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețelă în timpul tratamentului cu Ehertu (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greța (79,9%), fatigabilitatea (60,3%), vârsăturile (48,7%),alopecia (46,2%), constipația (35,9%), scăderea apetitului alimentar (34,6%), anemiu (33,8%), neutropenia (32,5%), diareea (30,8%), trombocitopenia (23,1%), tusea (21,4%), leucopenia (20,5%) și cefaleea (20,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul ≥ 3 conform clasificării pe baza Criteriilor comune pentrunevenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE v.4.03) au fost neutropenia (18,8%), anemia (9,0%), greața (6,8%), fatigabilitatea (6,4%), leucopenia (5,6%), limfopenia (5,1%), vârsăturile (4,3%), trombocitopenia (4,3%), hipokaliemia (3,4%), boala pulmonară interstițială (BPI, 3,0%), diareea (2,6%), neutropenia febrilă (1,7%), dispneea (1,7%), durerea abdominală (1,3%), scăderea apetitului alimentar (1,3%) și valori serice ale alumin aminotransferazei crescute (1,3%). La 2,6% dintre pacienți, BPI a dus la deces.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Ehertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu întreruperea administrării au fost neutropenia (14,5%), anemia (3,4%), infecția tractului respirator superior (3,0%), leucopenia (3,0%), BPI (2,6%),trombocitopenia (2,6%) și fatigabilitatea (2,1%). Reduceri ale dozei sau efectul la 15% dintre pacienții tratați cu Ehertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozei au fost fatigabilitatea (3,8%), greața (3,4%) și neutropenia (3,4%). Oprirea administrării terapiei din cauza unei reacții adverse a avut loc la 12% dintre pacienții tratați cu Ehertu. Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu oprirea definitivă a administrării a fost BPI (9,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Significații: Ehertu a fost evaluată în cadrul unei analize cumulate la 234 de pacienți cu cancer mamarerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de 5,4 mg/kg în cadrul studiilor clinice. Durata mediana a expunerii la Ehertu a fost de 9,8 luni (intervalcuprins între 0,7 și 37,1 luni). Reacțiile adverse la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Ehertu în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 3. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparat, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență. Categoriile de reacții sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/100), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu trastuzumab deruxtecan

Aparate, sisteme și organe/termen preferat sau termengrupat	Frecvență
Infecții și infestări	
Infecție la nivelul tractului respirator superior ^a	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	
Neutropenie ^b	Foarte frecvente
Anemie ^c	Foarte frecvente
Leucopenie ^d	Foarte frecvente
Limfopenie ^e	Foarte frecvente
Trombocitopenie ^f	Foarte frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hipokaliemie	Foarte frecvente
Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Cefalee ^g	Foarte frecvente
Amețelă	Foarte frecvente
Tulburări oculare	
Xerofalmie	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Boală pulmonară interstițială ^h	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente
Tuse	Foarte frecvente
Epistaxis	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Greață	Foarte frecvente
Vârsături	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente
Durere abdominală ⁱ	Foarte frecvente
Constipație	Foarte frecvente
Stomatită ^j	Foarte frecvente

Dispecție	Foarte frecvente
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Alopecie	Foarte frecvente
Erupție cutanată tranzitorie ^k	Foarte frecvente
Aparate, sisteme și organe/termen preferat sau termengrupat	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Fatigabilitate ^l	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	
Valoare serică a alumin aminotransferazei crescută	Foarte frecvente
Valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută	Foarte frecvente
Scădere a fracției de eiecție ^m	Foarte frecvente
Lezumi, infecții și complicații legate de procedurile utilizate	
Reacții asociate perfuziei ⁿ	Frecvente

^aInclude gripă, boală pseudo-gripală și infecție a tractului respirator superior.^bInclude neutropenie și număr scăzut de neutrofile.

^cInclude anemie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de globule roșii sanguine și scădere ahematocritului.

^dInclude leucopenie și număr scăzut de leucocite.

^eInclude limfopenie și număr scăzut de limfocite.

^fInclude trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.

^gInclude cefalee, cefalee sunsală și migrenă.

^hBoala pulmonară interstițială include evenimentele care au fost adjugate drept BPI, pneumonieă, boală pulmonară interstițială, insuficiență respiratorie, pneumonie în constituire, insuficiență respiratorie acută,infilitate pulmonare, limfangită și alveolită.

ⁱInclude disconfort abdominal, durere gastro-intestinală, durere abdominală, durere la nivelul abdomenuluiinferior, durere la nivelul abdomenului superior.

^jInclude stomatită, ulcer alor, ulcerare la nivelul cavității bucale, eroziune a mucoasei bucale și apariție a veziculelor la nivelul mucoaselor cavității bucale.

^kInclude erupție cutanată tranzitorie, erupție pustuloasă și erupție maculopapulasă.

^lInclude fatigabilitate și astenie.

^mInclude parametri de laborator privind scăderea FEVS (n = 37) și/sau termenul preferat de scădere a fracției dejecție (n = 3), insuficiență cardiacă (n = 1) și insuficiență cardiacă congestivă (n = 1).

ⁿAzariile de reacții asociate perfuziei inchd reacția asociată perfuziei (n = 4), hipersensibilitatea (n = 1) și hiperemia facială (n = 1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boală pulmonară interstițială

În studiile clinice (n = 234), BPI a apărut la 15,0% dintre pacienți. Majoritatea cazurilor de BPI au fostde Gradul 1 (3,0%), Gradul 2 (8,5%) sau Gradul 3 (0,4%). Evenimentele de gradul 5 au apărut la 3,0%din pacienți. Durata mediana până la debut a fost de 5,5 luni (interval: între 1,2 și 20,8) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Neutropenie

În studiile clinice (n = 234), a fost raportată o scădere a numărului de neutrofile la 32,5% dintre pacienți, iar 18,8% au prezentat eveniment de Gradul 3 sau 4. Durata mediana până la debut a fost de53 de zile (interval: între 8 zile și 18,0 luni), iar durata mediana a primului eveniment a fost de 22 de zile (interval: între 2 zile și 9,0 luni). Neutropenia febrilă a fost raportată la 1,7% din pacienți(vezi pct. 4.2).

Imunogenitate

Cu și în cazul tuturor proteinelor cu rol terapeutic, există un potențial de imunogenitate. La toate dozele evaluate în studiile clinice, 0,6% (4/640) dintre pacienții evaluabili au dezvolt