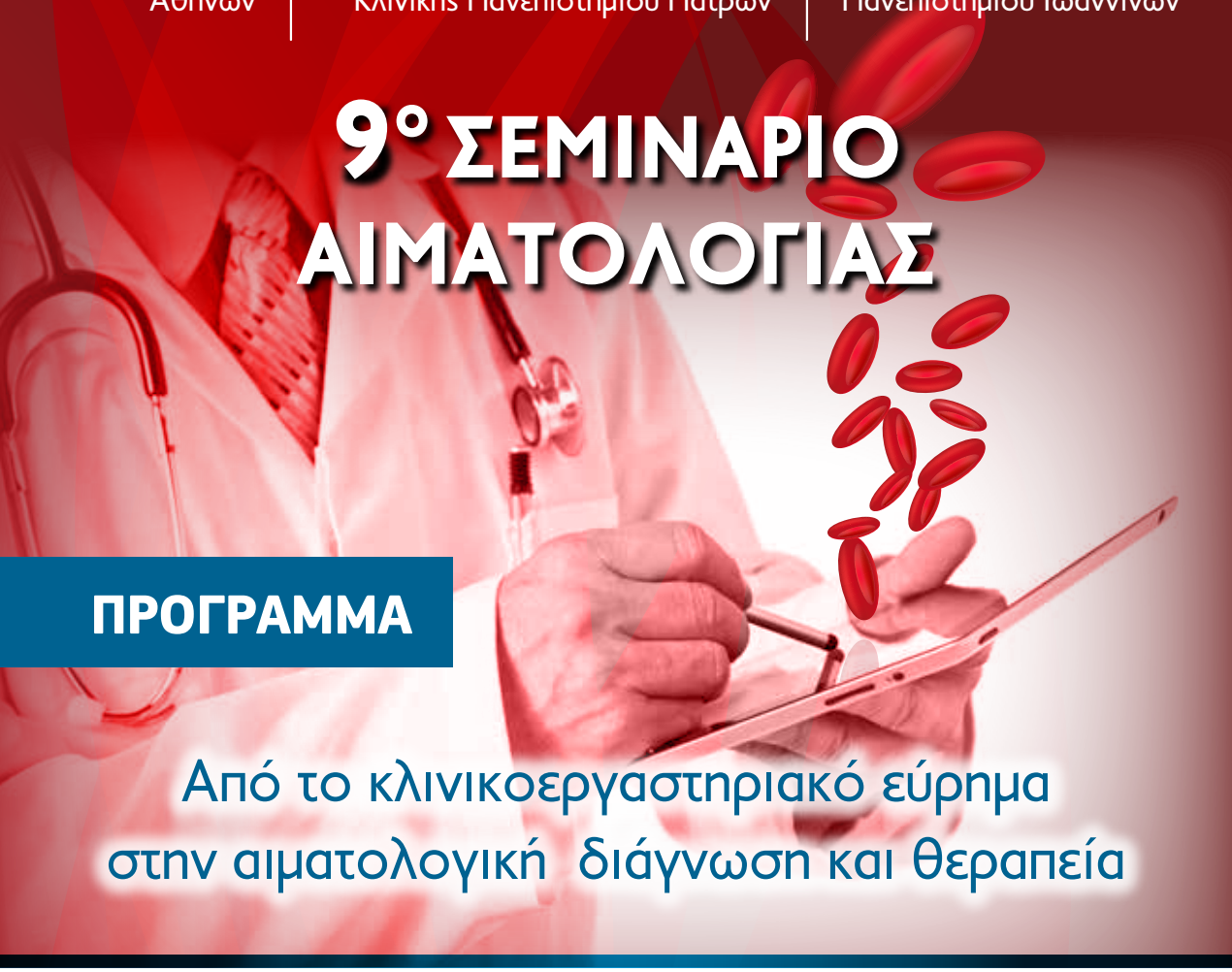
Ιατρική Εταιρεία Αθηνών | Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών | Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

9ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Από το κλινικοεργαστηριακό εύρημα στην αιματολογική διάγνωση και θεραπεία

16-18 Οκτωβρίου 2020

Πάτρα, Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών

Υπό την Αιγίδα των:

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Πανεπιστήμιο Πατρών

Χορηγούνται **14** Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
CONGRESS WORLD Μονοπρόσωπη ΙΚΕ
Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα,
Τηλ.: 210 72 10001, 210 72 10052, Φαξ: 210 72 10051
www.congressworld.gr , info@congressworld.gr , ea@congressworld.gr

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Πρόεδρος: **Συμεωνίδης Αργύρης**

Γώγος Χαράλαμπος
Μηλιώνης Χαράλαμπος
Χατζημιχαήλ Ελευθερία
Σολωμού Έλενα

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Συμεωνίδης Αργύρης
Καψάλη Ελένη
Κουράκλη Αλεξάνδρα
Κυριαζοπούλου Λυδία
Λάζαρης Βασίλειος
Λαμπροπούλου Βασιλική
Χατζημιχαήλ Ελευθερία
Μάκης Αλέξανδρος
Παπαθανασίου Κωνσταντίνα
Παπαϊωάννου Παρασκευή
Σαραντόπουλος Άγγελος

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

abbvie
ALEXION
AMGEN
AOP ORPHAN FOCUS ON RARE DISEASES
astellas
Bristol Myers Squibb
DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
GENESIS pharma
GILEAD Creating Possible
janssen Oncology
MSD
NOVARTIS
Pfizer
Pfizer Oncology
Roche
SANOFI GENZYME

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ – ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Αιματολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών και η Αιματολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σε συνεργασία με την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, διοργανώνουν και με τιμή σάς προσκαλούν στο **9ο Σεμινάριο Αιματολογίας «Από το κλινικοεργαστηριακό εύρημα στην αιματολογική διάγνωση και θεραπεία»,** το οποίο θα πραγματοποιηθεί στην **Πάτρα** στο Συνεδριακό Και Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών από **16 έως 18 Οκτωβρίου 2020.**

Το Σεμινάριο αυτό έχει καθιερωθεί σε ετήσια βάση, σαν ευκαιρία επικοινωνίας και εκπαίδευσης όλων μας, που ασκούμε τη μάχιμη ιατρική στον άξονα της Δυτικής Ελλάδας. Καθώς θεωρούμε ιδιαίτερα σημαντική την ανταλλαγή της ιατρικής γνώσης μεταξύ των συναδέλφων μας αποφασίσαμε να πραγματοποιήσουμε το Σεμινάριο μέσα στη δύσκολη πραγματικότητα της εξάπλωσης της πανδημίας COVID 19. Οι νέες αυτές συνθήκες μας αναγκάζουν να διαφοροποιηθούμε, ως ένα βαθμό στον τρόπο διοργάνωσης του Σεμιναρίου δίνοντας βάση στην **εξ αποστάσεων παρακολούθηση των ομιλιών**. Για το λόγο αυτό, το Σεμινάριο θα διεξαχθεί με υβριδικό τρόπο, όπου θα υπάρχει η δυνατότητα για **φυσική παρουσία** μικρού αριθμού συνέδρων στο χώρο, σύμφωνα με τις υγειονομικές διατάξεις που θα ισχύουν κατά τις ημερομηνίες του Σεμιναρίου και ταυτόχρονη **διαδικτυακή μετάδοση** (live streaming). τη διαδικτυακή μετάδοση μπορούν να παρακολουθήσουν *χωρίς κάποια οικονομική επιβάρυνση* όλοι οι επαγγελματίες υγείας της Δυτικής Ελλάδας και όχι μόνο.

Ο στόχος του Σεμιναρίου αυτού είναι να βελτιωθεί η επικοινωνία των συναδέλφων της Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας Φροντίδας, αλλά και των συναδέλφων με άλλη ειδικότητα, που υποδέχονται πρώτοι τον ασθενή με παθολογικό κλινικό ή/και εργαστηριακό εύρημα, με τα Ειδικά Τριτοβάθμια Αιματολογικά Κέντρα – Κλινικές, που οριστικοποιούν τη διάγνωση και παρέχουν θεραπεία στον αιματολογικό ασθενή.

Στο φετινό Σεμινάριο θα μιλήσουμε για σπάνια νοσήματα στην Αιματολογία, θα συζητήσουμε για την Ιατρική Ακριβείας, θα παρουσιαστούν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις στα πλαίσια της Συμβουλευτικής Αιματολογίας και ενώ ένα στρογγυλό τραπέζι αφορά την τη συνεργασία Αιματολογίας και Ωτορινολαρυγγολογίας.

Θα συζητηθούν διαταραχές της γενικής αίματος, ενώ καταξιωμένοι Αιματολόγοι θα μοιραστούν το σύγχρονο τρόπο θεραπευτικής προσέγγισης ιδιαίτερων αιματολογικών νεοπλασιών.

Δύο στρογγυλά τραπέζια είναι αφιερωμένα στη βιοηθική και τον εθελοντισμό, ενώ δεν θα μπορούσε να λείψει ένα στρογγυλό τραπέζι αφιερωμένο στη νόσο COVID-19 που έχει αλλάξει τη ζωή μας.

Σας καλούμε λοιπόν όλους να συμμετάσχετε **με την εξ αποστάσεως παρακολούθηση** στις δραστηριότητες του Σεμιναρίου αυτού, με τη βεβαιότητα ότι θα αποκομίσετε σημαντικά και ουσιαστικά οφέλη ιατρικών γνώσεων με εφαρμογή στην καθημερινή κλινική σας πρακτική.

Με συναδελφικούς Χαιρετισμούς,

Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας
Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών

Ελευθερία Χατζημιχαήλ
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας,
Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Παρασκευή 16 Οκτωβρίου 2020

15:30-16:15 **Προσέλευση - Εγγραφές**

16:15-17:45 **Στρογγυλό τραπέζι: Σπάνια νοσήματα στην Αιματολογία**
Προεδρείο: **Γεώργιος Βασιλόπουλος, Αλεξάνδρα Κουράκλη**

16:15-16:35 Συστηματική μαστοκυττάρωση - Ένας μεγάλος ηθοποιός
Ιωάννης Τσώνης

16:35-16:55 Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans
Νικόλαος Γιαννακούλας

16:55-17:15 Πορφυρίες - είναι τόσο σπάνιες ή δεν μπορούμε να τις διαγνώσουμε;
Μιχαήλ Διαμαντίδης

17:15-17:35 Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες: Που κρύβονται? Πως θα τις βρίσκουμε;
Ματθαίος Σπελέτας

17:35-17:45 Συζήτηση-Σχολιασμός
Μαρία Παπαϊωάννου, Παναγιώτης Παναγιωτίδης

17:45-18:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

18:00-18:30 **Δορυφορική Διάλεξη** GENESIS pharma *Σελ. 10*

18:30-20:00 **Στρογγυλό τραπέζι: Ιατρική Ακριβείας**
Προεδρείο: **Ζωή Λυγερού, Αργύρης Συμεωνίδης**

18:30-18:50 Κατευθυνόμενη κυτταρογενετική ανάλυση σαν διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο στην Αιματολογία
Ασπασία Διβανέ

18:50-19:10 Ο ρόλος των μεταλλάξεων στις αιματολογικές νεοπλασίες στην κλινική πράξη
Κατερίνα Ζώη

19:10-19:30 Ο ρόλος της φαρμακογονιδιωματικής στην εξατομικευμένη ιατρική και θεραπεία
Γεώργιος Πατρινός

19:30-19:50 Ιατρική Ακριβείας στην Αιματολογία. Που βρισκόμαστε και που κατευθυνόμαστε;
Ελευθερία Χατζημιχαήλ

19:50-20:00 Συζήτηση-Σχολιασμός
Ιωάννης Γεωργίου, Γεώργιος Βασιλόπουλος

Παρασκευή 16 Οκτωβρίου 2020

20:00-21:15 Τελετή Έναρξης

Προεδρείο: **Αργύρης Συμεωνίδης, Ελευθερία Χατζημιχαήλ**

20:00-20:30 **Χαιρετισμοί**

- Πρύτανη Πανεπιστημίου Πατρών
- Πρύτανη Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Κοσμήτορος Σχολής Επιστημών Υγείας
- Προέδρου Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
- Προέδρου Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών
- Προέδρου Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος & Πελοποννήσου
- Διευθυντή Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών
- Προέδρου Ιατρικού Συλλόγου Πατρών
- Διοικητή 6ης ΥΠΕ

Έναρξη Σεμιναρίου

20:30-21:15 **Εναρκτήρια Ομιλία**

Η Ιατρική του Ιπποκράτη και η ανάδειξη της φιλοσοφικής ανθρωπολογίας

Χρήστος Τερέζης

Σάββατο 17 Οκτωβρίου 2020

09:00-10:30 Στρογγυλό Τραπέζι: Συμβουλευτική Αιματολογία

Προεδρείο: **Λεωνίδας Μπενετάτος, Ελένη Κουρέα**

09:00-09:20 Παρουσίαση Περιστατικού: «Ασθενής με αναιμία»
Επαμεινώνδας Κουμπής, Κωνσταντίνα Παπαθανασίου

09:20-09:40 Παρουσίαση Περιστατικού
Μαρία Παλασοπούλου

09:40-10:00 Παρουσίαση Περιστατικού: «Ταυτόχρονη εκδήλωση 2 αιματολογικών νοσημάτων»
Άγγελος Αλεξόπουλος, Ευγενία Βερίγου

10:00-10:20 Παρουσίαση περιστατικού: «Ασθενής με μάζα μεσοθωρακίου και ίκτερο»
Ιωάννης Παπακωνσταντίνου, Ελευθερία Χατζημιχαήλ

10:20-10:30 Συζήτηση-Σχολιασμός
Μαρία Παπαϊωάννου, Ιωάννης Σταράκης

10:30-11:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

Σάββατο 17 Οκτωβρίου 2020

11:00-11.30 **Δορυφορική Διάλεξη** SANOFI GENZYME *Σελ. 10*

11:30-13:00 **Στρογγυλό τραπέζι: Αιματολογία και συνεργασία με Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογία**
Προεδρείο: **Βασίλειος Δανιηλίδης, Μαρία Παπαϊωάννου**

11:30-11:50 Αρχική διαγνωστική προσπέλαση τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας: Έχει έλθει το τέλος της FNA;
Κωνσταντίνος Κουρέλης

11:50-12:10 Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια: Πότε να περιμένω για τη βιοψία και πόσο;
Άγγελος Σαραντόπουλος

12:10-12:30 Σε ποια άλλα πεδία συνεργάζεται ο Ωτορινολαρυγγολόγος με τον Αιματολόγο και τι περιμένει από αυτόν;
Σπυρίδων Λυγερός

12:30-12:50 Σε ποια άλλα πεδία συνεργάζεται ο Αιματολόγος με τον Ωτορινολαρυγγολόγο και τι περιμένει από αυτόν;
Έλενα Σολωμού

12:50-13:00 Συζήτηση-Σχολιασμός
Αργύρης Συμεωνίδης, Θεόδωρος Βασιλακόπουλος

13:00-14:00 **Δορυφορικό Συμπόσιο** Pfizer *Σελ. 10*

14:00-15:00 **ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ**

15:00-16:30 **Στρογγυλό τραπέζι: Αρχική διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με διαταραγμένες αιματολογικές παραμέτρους**
Προεδρείο: **Ιωάννης Κοτσιανίδης, Χαράλαμπος Γώγος**

15:00-15:20 Ασθενής με ορθόχρωμη αναιμία
Σοφία Χαραλαμπίδου

15:20-15:40 Ασθενής με μακροκυτταρική αναιμία
Βασιλική Λαμπροπούλου

15:40-16:00 Ασθενής με θρομβοπενία
Λυδία Κυριαζοπούλου

16:00-16.20 Ασθενής με ουδετεροπενία
Βασίλειος Λάζαρης

16:20-16:30 Συζήτηση-Σχολιασμός
Ανθή Ακτύπη, Ευδοξία Χατζηχαρίση

16:30-16:45 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

Σάββατο 17 Οκτωβρίου 2020

16:45-18:15 **Στρογγυλό τραπέζι: Πώς αντιμετωπίζουμε τα αιματολογικά νοσήματα το 2020**
Προεδρείο: **Βασιλική Παππά, Ελένη Καψάλη**

16:45-17:05 Πως θεραπεύω τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία στην 1η γραμμή το 2020
Μαρία Παπαϊωάννου

17:05-17:25 Πως θεραπεύω τα μεικτά / υβριδικά MDS / MPN το 2020
Σωτήριος Παπαγεωργίου

17:25-17:45 Πως θεραπεύω τη Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα στην 1η γραμμή το 2020
Στυλιανή Κοκκόρη

17:45-18:05 Πως θεραπεύω τα μη δερματικά Τ-προέλευσης λεμφώματα στην 1η γραμμή
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος

18:05-18:15 Συζήτηση-Σχολιασμός
Παναγιώτης Παναγιωτίδης, Αλεξάνδρα Κουράκλη

18:15-19:15 **Δορυφορικό Συμπόσιο** Bristol Myers Squibb *Σελ. 10*

19:15-19:45 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 11*

19:45-20:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

20:00-21:00 **Στρογγυλό τραπέζι: Η Βιοηθική στην Αιματολογική κλινική πρακτική**
Προεδρείο: **Σταύρος Ταραβήρας, Χρήστος Τερέζης**

20:00-20:25 Χειρισμός και τροποποίηση γονιδιώματος - Γίνεται ο άνθρωπος δημιουργός ή καταστροφέας;
Αργυρώ Σγουρού

20:25-20:50 Ο ασθενής στην κλινική έρευνα - Εξυπηρετείται ή χρησιμοποιείται;
Αργύρης Συμεωνίδης

20:50-21:00 Συζήτηση-Σχολιασμός
Χαράλαμπος Καλόφωνος

Κυριακή 18 Οκτωβρίου 2020

08:30-09:30 Ομάδες εργασίας

Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών
Κωνσταντίνος Λαγός, Μιχαήλ Διαμαντίδης

Νεοπλασματικών νοσημάτων του αίματος
Μαρία Παλασοπούλου, Ανθή Ακτύπη, Ευγενία Βερίγου, Παρασκευή Κατσαούνη, Δήμητρα Παυλοπούλου, Βασιλική Αλυμάρα

09:30-11:00 Στρογγυλό τραπέζι: Λοίμωξη από COVID-19 και αιματολογικές συνιστώσες

Προεδρείο: **Ελισάβετ Γρουζή, Αλέξανδρος Τσελέπης**

09:30-09:50 Λοίμωξη από SARS-Cov2: Κάτι περισσότερο από μία συνηθισμένη ιογενής λοίμωξη
Στυλιανός Ασημακόπουλος

09:50-10:10 Η προσαρμογή του Αιματολόγου στην πραγματικότητα του COVID-19
Ευδοξία Χατζηχαρίση

10:10-10:30 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια στην εποχή της Πανδημίας
Χαράλαμπος Μηλιώνης

10:30-10:50 Πρωτόκολλα θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με COVID-19
Ευφροσύνη Νομικού

10:50-11:00 Συζήτηση-Σχολιασμός
Μάρκος Μαραγκός

11:00-11:15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

Κυριακή 18 Οκτωβρίου 2020

11:15-11:45 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 11*

11:45-13:00 **Στρογγυλό τραπέζι: Εθελοντισμός στην αιματολογική πρακτική**
Προεδρείο: **Αθηνά Μούγιου, Μαρίνα Ριζογιάννη**

11:45-12:05 Εθελοντική προσφορά αίματος την εποχή της πανδημίας
Σταματία Κούγελου

12:05-12:25 Εθελοντική προσφορά αιμοποιητικών μοσχευμάτων - Που βρισκόμαστε το 2020
Μαρία Λίγκα

12:25-12:45 Εθελοντική προσφορά οργάνων για μεταμόσχευση - Που βρισκόμαστε το 2020
Ευάγγελος Παπαχρήστου

12:45-13:00 Εθελοντισμός στις Υγειονομικές δομές και κοινωνική αλληλεγγύη
Μαρίνα Ριζογιάννη

13:00-13:30 **Απολογισμός και συμπεράσματα Σεμιναρίου**
Αργύρης Συμεωνίδης, Ελευθερία Χατζημιχαήλ

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ

Παρασκευή 16 Οκτωβρίου 2020

18:00-18:30 **Δορυφορική Διάλεξη** Σελ. 4
Προεδρείο: **Ελευθερία Χατζημιχαήλ**
Ο ρόλος των αναστολέων τρίτης γενιάς στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) και Ph+ οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ)
Σωτήριος Παπαγεωργίου

Σάββατο 17 Οκτωβρίου 2020

11:00-11.30 **Δορυφορική Διάλεξη** Σελ. 6
Προεδρείο: **Αργύρης Συμεωνίδης**
Νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της aTTP
Αργύρης Συμεωνίδης

13:00-14:00 **Δορυφορικό Συμπόσιο** Σελ. 6
Πρόεδρος: **Αργύρης Συμεωνίδης**
Αντιμετωπίζοντας τις σοβαρές λοιμώξεις στον αιματολογικό ασθενή
Ομιλητές: **Στυλιανός Ασημακόπουλος, Ελευθερία Χατζημιχαήλ**

18:15-19:15 **Δορυφορικό Συμπόσιο** Σελ. 7
Αναστρέφοντας τη μη αποδοτική ερυθροποίηση και καθιστώντας την αποδοτική

18:15-18:25 *Προεδρείο - Εισαγωγή:* **Αργύρης Συμεωνίδης**
18:25-18:45 Εγκαθιστώντας αποδοτικότερη ερυθροποίηση στη θαλασσαιμία
Αλεξάνδρα Κουράκλη
18:45-19:05 Εγκαθιστώντας αποδοτικότερη ερυθροποίηση στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Ελευθερία Χατζημιχαήλ
19:05-19:15 Συζήτηση

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ

Σάββατο 17 Οκτωβρίου 2020

19:15-19:45 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 7*

Προεδρείο: **Μαρία Χριστίνα Κυρτσώνη**

Υποτροπιάζον Πολλαπλούν Μυέλωμα: Η βέλτιστη αντιμετώπιση το 2020

Σωσάνα Δελήμπαση

Κυριακή 18 Οκτωβρίου 2020

11:15-11:45 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 9*

Προεδρείο: **Ελευθερία Χατζημιχαήλ**

Παρουσίαση και συζήτηση κλινικής περίπτωσης ασθενούς με ΧΛΛ

Κωνσταντίνα Παπαθανασίου

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Ακτύπη Ανθή
Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής Κλινικής, ΟΛΥΜΠΙΟΝ Θεραπευτήριο, Πάτρα

Αλεξόπουλος Άγγελος
Παθολόγος, Επικουρικός Ιατρός, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Αλυμάρα Βασιλική
Αιματολόγος

Ασημακόπουλος Στυλιανός
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Βασιλακόπουλος Θεόδωρος
Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

Βασιλόπουλος Γεώργιος
Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή Αιματολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Βερίγου Ευγενία
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Γεωργίου Ιωάννης
Καθηγητής Χειρουργικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Γιαννακούλας Νικόλαος
Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Λάρισας

Γρουζή Ελισάβετ
Αιματολόγο, Συντονίστρια - Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

Γώγος Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Δανιηλίδης Βασίλειος
Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Κλινικής ΩΡΛ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Δελήμπαση Σωσάνα
Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μ.Μ.Ο., Γενικό Νοσοκομείο «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Διαμαντίδης Μιχαήλ
Αιματολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Διδάκτωρ Ιατρικής Α.Π.Θ., Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Διβανέ Ασπασία
B.Sc., Ph.D., Er.CL.G., Κλινική Εργαστηριακή Γενετίστρια, Διευθύντρια Διαγνωστικού Εργαστηρίου LIFE CODE

Ζώη Κατερίνα
PhD, Ειδική Λειτουργική Επιστήμονας Β', Εργαστήριο Αιματολογίας,Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, ΙΕΒΕΑΑ

Καλόφωνος Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Κατσαούνη Παρασκευή
Ειδικευόμενη Ιατρός, Παθολογική Κλινική, Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Καψάλη Ελένη
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθύντρια Πανεπιστημιακής Αιματολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Κοκκόρη Στυλιανή
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Κοτσιανίδης Ιωάννης
Καθηγητής Αιματολογίας Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Κούγελου Σταματία
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Κέντρο Αίματος Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Κουμπής Επαμεινώνδας
Ειδικευόμενος Παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Κουράκλη Αλεξάνδρα
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής, Υπεύθυνη Κέντρου Θαλασσαιμίας & Αιμοσφαιρινοπαθειών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Κουρέα Ελένη
Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Κουρέλης Κωνσταντίνος
Ιατρός-Ωτορινολαρυγγολόγος, Md, Ph.D., Επιμελητής Α΄, Τμήμα ΩΡΛ, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών «ΚΑΡΑΜΑΝΔΑΝΕΙΟ»

Κυριαζοπούλου Λυδία
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Αιματολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Κυρτσώνη Μαρία Χριστίνα
Καθηγήτρια Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

Λαγός Κωνσταντίνος
Αιματολόγος

Λάζαρης Βασίλειος
Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Λαμπροπούλου Βασιλική
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Λίγκα Μαρία
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Λυγερός Σπυρίδων
Ιατρός-Ωτορινολαρυγγολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Πανεπιστημιακή Κλινική ΩΡΛ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Λυγερού Ζωή
Καθηγήτρια Βιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Μαραγκός Μάρκος
Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμωξιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Διευθυντής Τμήματος Λοιμώξεων Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Μηλιώνης Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μούγιου Αθηνά
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Κέντρου Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Μπενετάτος Λεωνίδας
Αιματολόγος, Επιμελητής Α΄ Αιμοδοσίας Γενικού Νοσοκομείου Πρέβεζας

Νομικού Ευφροσύνη
Αιματολόγο, Διευθύντρια Αιμοδοσίας - Διαταραχών πήξης και Τμήματος Αιμορροφιλικών ασθενών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Παλασοπούλου Μαρία
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Παναγιωτίδης Παναγιώτης
Καθηγητής Αιματολογίας Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α΄Πανεπιστημιακό Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

Παπαγεωργίου Σωτήριος
Αιματολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Παπαθανασίου Κωνσταντίνα
Αιματολόγος, Επικουρική Ιατρός, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Παπαϊωάννου Μαρία
Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Α΄Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Παπακωνσταντίνου Ιωάννης
Επικουρικός Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Παπαχρήστου Ευάγγελος
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Παππά Βασιλική
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιματολογική Μονάδα Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Πατρινός Γεώργιος
Καθηγητής Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Παυλοπούλου Δήμητρα
Αιματολόγος

Ριζογιάννη Μαρίνα
Δημοσιογράφος Αρχισυντάκτρια εφημερίδας «ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ»

Σαραντόπουλος Άγγελος
Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Σγουρού Αργυρώ
Επίκουρη Καθηγήτρια, Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

Σολωμού Έλενα
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας - Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Σπελέτας Ματθαίος
Καθηγητής Ιατρικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σταράκης Ιωάννης
Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Συμεωνίδης Αργύρης
Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Ταραβήρας Σταύρος
Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τερέζης Χρήστος
Καθηγητής Φιλοσοφίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τσελέπης Αλέξανδρος
Καθηγητής Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τσώνης Ιωάννης
Αιματολόγος, Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μ.Μ.Ο., Γενικό Νοσοκομείο «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Χαραλαμπίδου Σοφία
Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Χατζημιχαήλ Ελευθερία
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Χατζηχαρίση Ευδοξία
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΔΙΟΡΓΑΝΩΤΕΣ

Ιατρική Εταιρεία Αθηνών
Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7211845, Fax: 210 7215082
Αιματολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Λεωφόρος Σταύρου Νιάρχου, 455 00 Ιωάννινα
Τηλ.: 26510 99898, Fax: 26510 99655
Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,
265 04 Ρίο - Πατρών, Τηλ.: 2610 999255, Fax: 2610 993950

ΤΟΠΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Το 9 ο Σεμινάριο Αιματολογίας θα πραγματοποιηθεί **σύμφωνα με τα ισχύοντα Υγειονομικά Πρωτόκολλα για τη διεξαγωγή Συνεδρίων από τους αρμόδιους Φορείς της Πολιτείας** στις 16 - 18 Οκτωβρίου 2020, στην Πάτρα, στο Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών

(Πανεπιστημιούπολη, 26504 Ρίο - Πάτρα, Τηλ.: 2610 996734, Fax: 2610 997303, E-mail: confer@upatras.gr, www.confer.upatras.gr)

Το Συνέδριο θα διεξαχθεί με υβριδικό τρόπο, δηλαδή θα υπάρχει η δυνατότητα για **φυσική παρουσία** προκαθορισμένου αριθμού συνέδρων στο χώρο του Συνεδρίου και ταυτόχρονη **διαδικτυακή μετάδοση** (live streaming). Ο αριθμός των καθισμάτων προς χρήση σε κάθε αίθουσα θα οριστεί σύμφωνα με τις διατάξεις που θα ισχύουν κατά την περίοδο διεξαγωγής του Συνεδρίου.

ΕΓΓΡΑΦΗ - ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Η Εγγραφή στην Εκδήλωση είναι **ΔΩΡΕΑΝ** και περιλαμβάνει:

- Παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος (φυσική ή διαδικτυακή παρουσία)
- Παραλαβή ηλεκτρονικού συνεδριακού υλικού (e-program)
- Πιστοποιητικό παρακολούθησης με **14** Μόρια (CME Credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π. Ι. Σ.) e-certificate.

Για τη διαδικτυακή σας εγγραφή και παρακολούθηση παρακαλούμε όπως συμπληρώστε την ΦΟΡΜΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗΣ ΕΓΓΡΑΦΗΣ στο link:
https://registrationform-congressworld.gr/9haemaseminar2020/
Οι εγγεγραμμένοι σύνεδροι θα λάβουν ηλεκτρονικά username & password για την είσοδό τους στην πλατφόρμα, 2 ημέρες πριν την έναρξη του Σεμιναρίου.

ΜΟΡΙΟΔΟΤΗΣΗ

Χορηγούνται **14** Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο. Οι εγγεγραμμένοι σύνεδροι θα παραλάβουν ηλεκτρονικά την **ηλεκτρονική κονκάρδα / e-badge** την οποία θα χρησιμοποιούν για τη σάρωση κατά την είσοδο & έξοδο από την αίθουσα. Για την παρακολούθηση του συνεδρίου online μέσω της πλατφόρμας αναμετάδοσης, κάθε σύνεδρος θα λάβει το **μοναδικό κωδικό password.** Ως username ορίζεται το email που θα έχει αναφέρει. Και οι δυο τρόποι θα καταγράφουν τις ώρες παρακολούθησης που θα προσμετρηθούν για την παραλαβή του Μοριοδοτημένου (CME-CPD Credits) Ηλεκτρονικού Πιστοποιητικού Παρακολούθησης. Η παραλαβή του e-Certificate θα γίνει με τη χρήση του μοναδικού barcode που θα βρίσκεται στην ηλεκτρονική τους κονκάρδα.

ΕΚΘΕΣΗ

Στο χώρο της Εκδήλωσης θα λειτουργεί Έκθεση Φαρμακευτικών Προϊόντων.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

CONGRESS WORLD ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΙΚΕ

Congress World
Conference Tourism
in Greece

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα
Τηλ: 210 7222518, Fax: 210 7210069
www.congressworld.gr email: info@congressworld.gr, ea@congressworld.gr

VENCLYXTO®▼
venetoclax tablets

1L

+ OBINUTUZUMAB

Σταθερή Διάρκεια Θεραπείας
1 Έτος[1]

2L+

+ RITUXIMAB

Σταθερή Διάρκεια Θεραπείας
2 Έτη[1]

3L+

Μονοθεραπεία

Θεραπεία μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας[1]

Βιβλιογραφία: 1. VENCLYXTO® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ), 04/2020.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή.
Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ-ΜΟΡΦΗ-ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (€)
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx112 (BLIST 4x28)	5.665,76
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)	740,74
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)	379,10
VENCLYXTO F.C.TAB 50MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)	201,80
VENCLYXTO F.C.TAB 10MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)	84,97

Βρείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στη συνέχεια της καταχώρησης.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, 14121, Τηλ.: 214 4165555

abbvie

GR-VNCLL-200030-SEP2020

MYCAMINE™
micafungin

astellas

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.
Αγησιλάου 6-8, 15123 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: 210 8189900 Fax: 216 800 8998
www.astellas.gr

Τοπικός Αντιπρόσωπος/Διανομέας
προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως και περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου

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

MYC/ADV/4/07.2020

Βιβλιογραφία: ***1.*** *Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, Kymriah: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος. 2018*
2. *Schuster S.J., et al, Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine, 2019;380(1):45-56.*

DLBCL: Διάχυτο από μεγάλα Β κύτταρα λέμφωμα

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης -
Ν. Μουδανιών, 570 01 Θέρμη,
Τηλ.: +30 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

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

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

KYM_ADV007/OCT/2019/
GR1910754642

Η ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (ITP) ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΕΙ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ[1-2]

Το REVOLADE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες)[3]

ΤΟ REVOLADE ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΒΟΗΘΗΣΕΙ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ITP

Το REVOLADE άπαξ ημερησίως από του στόματος είναι εγκεκριμένος αγωνιστής του υποδοχέα της TPO για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή ITP που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και πετυχαίνει:[3-6]

- 8 φορές περισσότερες πιθανότητες ανταπόκρισης συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου
- Αιμοπεταλιακές ανταποκρίσεις εντός 2 εβδομάδων ανεξάρτητα από την κατάσταση σπληνεκτομής
- Μειώνει και διατηρεί χαμηλή τη συχνότητα αιμορραγίας
- Επιτρέπει στους ασθενείς να μειώσουν ή να διακόψουν τη χρήση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για την ITP
- Το REVOLADE είναι καλά ανεκτό σε μακροχρόνια χορήγηση
- Βελτιώνει τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π που διατίθεται εδώ

References: 1. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120(4):574-596. **2.** Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. Health Qual Life Outcomes. 2008;6(13). **3.** REVOLADE Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. **4.** Provan D, Stasi R, New-land AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-186. **5.** Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402. **6.** Wong R.S.M. et al, Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study, Blood 2017; 130(23): 2527-2536.

REVOLADE® 25mg/50mg (eltrombopag olamine)

NOVARTIS

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

Lectus adv.

REV_ADV004_JUN_2020/ GR2006831107

RYDAPT®

midostaurin 25mg

Lectus adv.

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης -
Ν. Μουδανιών, 570 01 Θέρμη,
Τηλ.: +30 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

RYD_ADV_002/SEP/2019/GR2007845682

Σταθερός έλεγχος της νόσου[1-3]

imbruvica®
(ibrutinib) capsules

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

Βιβλιογραφία: 1. IMBRUVICA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. **2.** Byrd J.C. et al. 2020. Clinical Cancer Research, [Accepted Manuscript] DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2856. **3.** Herman SEM, et al. Blood 2011;117(23):6287-6296.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

Το IMBRUVICA® έχει αναπτυχθεί σε συνεργασία με την Pharmacyclics. Η Janssen-Cilag International NV, Beerse, Βέλγιο, είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενώ υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος στην Ελλάδα είναι η Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

CP-161736/IMB/0620/003

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

pharmacyclics®
An AbbVie Company

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Η ωρίμανση των ερυθροκυττάρων πρέπει να συνεχίσει την πορεία της.

Η χρόνια αναιμία μπορεί να οφείλεται σε σφάλμα κατά την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων.[1,2]

Η αναποτελεσματική ερυθροποίηση μπορεί να οφείλεται σε σφάλμα κατά την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων και να οδηγήσει δυνητικά σε χρόνια αναιμία και επιπλέον επιβαρυντικές επιπλοκές για τους ασθενείς κάποιων αιματολογικών νοσημάτων.[1–3]

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντίδος 2, Τ.Κ. 152 35 Βριλήσσια, Αττική
ΤΘ 63883 - Βριλήσσια, Τ.Κ. 152 03, Αττική
Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400, Φαξ 210 6074333
Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

References: 1. Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease. Br J Haematol. 2016;174(5):661–73. **2.** Santini V. Anemia as the main manifestation of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2015;52(4):348–56. **3.** Gupta R, et al Ineffective erythropoiesis: anemia and iron overload. Hematol Oncol Clin N Am. 2018;32(2):213–21.

HEGR2004678-01/Jul2020

ΔΩΣΤΕ ΖΩΗ ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Reblozyl® - ο πρώτος παράγοντας ωρίμανσης ερυθροκυττάρων που δύναται να μειώσει την ανάγκη μεταγγίσεων [1-3]

Reblozyl®
(luspatercept)

References: 1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, SmPC Ιούνιος 2020 **2.** Cappellini M.D. et al A phase 3 trial of Luspatarcept in Patients with Transfusion-Dependent b-Thalassemia; N Engl J Med 2020;382:1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182 **3.** Fenaux P. Luspatarcept in Patients with Lower-Risk Myelodisplastic Syndrome;N Engl J Med 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος σε επόμενες σελίδες

Εκτιμώμενη Λ.Τ.
Ελλάδα: Reblozyl 25mg 1.649,82 €. **Reblozyl 75mg** 4.865,40 €
Κύπρος: Reblozyl 25mg 1.736,47 €. **Reblozyl 75mg** 4.932,30 €

Bristol Myers Squibb™

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντίδος 2, Τ.Κ. 152 35 Βριλήσσια, Αττική
ΤΘ 63883 - Βριλήσσια, Τ.Κ. 152 03, Αττική
Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400, Φαξ 210 6074333
Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

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

Celgene

2007GR2005250-01/Sep2020

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Darzalex®-Rd έναντι Rd:

53,3 μήνες mPFS

στην πρώτη υποτροπή*,[1]

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

* έναντι 19,6 μήνες για το Rd

Βιβλιογραφία

1.Kaufman J L, et al. ASH 2019, Abstract 1866, doi.org/10.1182/blood-2019-123483 (Table: Subgroup analysis of PFS)

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος DARZALEX® συμπεριλαμβάνεται στις επόμενες σελίδες

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

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα,
Τηλ.: 210 8090000, www.janssen.com.gr

DARZALEX® ▼
daratumumab
concentrate for solution for infusion

CP-182008/DAR/0920/009

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ

XOSPATA™ ▼

gilteritinib 40mg tablets

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

Ενδεικτική τιμή

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΜΟΡΦΗ/ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ ΜΕ ΦΠΑ
XOSPATA	ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ 40 MG/TAB	84 ΔΙΣΚΙΑ ΣΕ BLISTERS (OPA/ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ/PVC/ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ)	28.344,83 €

▼ **Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.**

Περιορισμένη Ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως και περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.

astellas

Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγησιλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998
www.astellas.com/gr

Τοπικός Αντιπρόσωπος/
Διανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

XOSADV2/07.2020 XOS_2020_0012_GR

BESREMi®

(ROPEGINTERFERON alfa-2b)

Στην ΕΛΛΑΔΑ διατίθεται ήδη στην περιεκτικότητα των **250 μg/0.5ml**

Change PV[5]

DISEASE MODIFICATION:
sustained molecular response[2]

LONG TERM EFFICACY:
durable hematological response[3]

PROVEN TOLERABILITY:
no leukemogenic and carcinogenic risks[4]

1st
FIRST-IN-CLASS
FIRST LINE

1) SmPC BESREMi®; 2) Gisslinger et al., Blood 2018 132:579; 3) Gisslinger et al., EHA Library. Jun 15, 2019; 267074; PS1457; 4) BESREMi® European Public Assessment Report (EPAR) 2019; 5) E. Verger et al., Blood Cancer Journal (2018) 8:94

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.
ΕΛΛΑΔΑ: Ενδεικτική Τιμή: 2029,38€
ΕΛΛΑΔΑ: Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

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

CODE

AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

AOP Orphan Pharmaceuticals AG,
Wilhelminenstraße 91/II f, A-1160 Wien
www.aoporphan.com

Roche

Το POLIVY είναι η πρώτη και μοναδική θεραπεία που έχει εγκριθεί από τον EMA από την πρώτη υποτροπή σε ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση.[1,3]

ΟΦΕΛΟΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

ΣΤΟ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL)

Από την πρώτη υποτροπή[1, 2]

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Polivy σε συνδυασμό με τη βενδαμουστίνη και τη ριτουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.[1]

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στη Roche (Hellas) Α.Ε. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100).

POLIVY 140mg

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή:
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία
Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.

Ελλάδα ΝΤ: 10.084,00 € - **ΛΤ:** 12.126,20 €, **Κύπρος ΕΜΔΑΤ:** 10.736,71€

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΕ (≥30% όλων των βαθμών) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με BR ήταν αναιμία (53.8%), ουδετεροπενία (53.8%), θρομβοπενία (48.7%), περιφερική νευροπάθεια (43.6%), διάρροια (38.5%), ναυτία (30.8%), κόπωση (35.9%) και πυρεξία (33.3%).[2]

POLIVY®▼
polatuzumab vedotin

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
1. ΠΧΠ POLIVY
2. Sehn L.H. et al., J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy. Accessed 16.06.2020

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

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166159,
email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

POLIVY-DLBCL_01_1020

AmBisome®

Liposomal amphotericin B 50mg

YESCARTA®

(axicabtagene ciloleucel)

Zydelig™

(idelalisib)

Kite

A GILEAD Company

GILEAD

Creating Possible

Παρακαλείστε να αναφέρετε κάθε εικαζόμενη/πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για τις πλήρεις, επικαιροποιημένες Π.Χ.Π. αποταθείτε στην εταιρία Gilead Sciences Ελλάς Μ. ΕΠΕ

Υπεύθυνη ως εκπρόσωπος του ΚΑΚ για συλλογή ΑΕ Gilead Sciences Ελλάς Μ. ΕΠΕ, Ριζούντος 2 & Θράκης, 167 77 Ελληνικό, Τηλ.: 210 89 30 100, Fax: 210 96 18 260

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

TÜV AUSTRIA HELLAS EN ISO 9001:2015 No.: 01010148

GR-ONC-2020-09-0002

MYLOTARG®
(gemtuzumab ozogamicin) INJECTION FOR IV INFUSION

BESPONSA®
inotuzumab ozogamicin INJECTION FOR IV INFUSION

Bosulif®
bosutinib tablets

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

Για πληρίες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία

PP-INO-GRC-0007-OCT18

Pfizer Oncology

Pfizer Hellas A.E. Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Νέο Ψυχικό, Τηλ.: 210 6785800
Pfizer Hellas A.E. Cyprus Branch, Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος Τηλ.: 22817690

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Venclyxto 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο διαμέτρου 6 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 10 στην άλλη. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Μπεζ, επίμηκες, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο μήκους 14 mm και πλάτους 8 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 50 στην άλλη. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, επίμηκες, αμφίκυρτου σχήματος δισκίο μήκους 17,2 mm και πλάτους 9,5 mm, χαραγμένο με την ένδειξη V στη μια πλευρά και 100 στην άλλη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Venclyxto σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Venclyxto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Το Venclyxto ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΧΛΛ: • παρουσία έλλειψης 17p ή μετάλλαξη στο *TP53* σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι ή έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων ή • απουσία έλλειψης 17p ή μετάλλαξης στο *TP53* σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι έχουν αποτύχει τόσο σε ανοσοχημειοθεραπεία όσο και σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με venetoclax πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ένα γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Δοσολογία: *Πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης:* Η δόση έναρξης είναι 20 mg venetoclax μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως την ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα

Εβδομάδα	Ημερήσια δόση venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου (ογκωμείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου. *Το venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη:* Το venetoclax χορηγείται για ένα σύνολο 12 κύκλων, κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες: 6 κύκλοι σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη, ακολουθούμενοι από 6 κύκλους venetoclax ως μονός παράγοντας. Χορηγήστε 100 mg ομπινουτουζουμάμης την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από 900 mg τα οποία μπορούν να χορηγηθούν την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2. Χορηγήστε 1000 mg τις Ημέρες 8 και 15 του Κύκλου 1 και την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου 28-ημερών, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Ξεκινήστε το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων (βλέπε Πίνακα 1) την Ημέρα 22 του Κύκλου 1 και συνεχίστε μέχρι την Ημερα 28 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, η συνιστώμενη δόση venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως από την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 της ομπινουτουζουμάμης έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12. *Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη:* Η συνιστώμενη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη είναι 400 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες του σχήματος συνδυασμού). Χορηγήστε ριτουξιμάμη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης και έχει λάβει την συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax για 7 ημέρες. Το venetoclax λαμβάνεται για 24 μήνες από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 της χορήγησης της ριτουξιμάμης (βλέπε παράγραφο 5.1). *Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax ως μονο θεραπεί α:* Η συνιστώμενη δόση του venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μη γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή. *Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS):* Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο για TLS στην αρχική φάση τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων. Μετά από 6 με 8 ώρες από την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης, μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνάδουν με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων. Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου (π.χ., οποιοδήποτε λεμφαδένα με διάμετρο ≥ 5 cm ή υψηλό απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων [ALC ≥ 25 x 109/l]) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης TLS όταν ξεκινούν το venetoclax. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 80 ml/min) αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί καθώς μειώνεται το φορτίο του όγκου με τη θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.4). Πριν την έναρξη της θεραπείας με venetoclax πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς εκτίμηση του φορτίου του όγκου, που να περιλαμβάνει ακτινολογική αξιολόγηση (π.χ., αξονική τομογραφία). Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβεστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές. Πρέπει να ακολουθούνται τα μέτρα προφύλαξης που αναφέρονται παρακάτω. Καθώς αυξάνει ο συνολικός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνονται πιο εντατικά μέτρα. *Ενυδάτωση:* Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης TLS. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να πίνουν καθημερινά άφθονο νερό, ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης της δόσης. Πρέπει ειδικότερα να συστήνεται στους ασθενείς να πίνουν 1,5 με 2,0 L νερό την ημέρα, 2 ημέρες πριν τη θεραπεία και τις ημέρες χορήγησης της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και σε κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης. Ενδοφλέβια υγρά πρέπει να χορηγούνται όπως ενδείκνυται με βάση το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης TLS, ή σε εκείνους που δεν μπορούν να διατηρήσουν ένα ικανοποιητικό επίπεδο ενυδάτωσης από το στόμα. *Αντι-υπερουρικαιμικοί παράγοντες:* Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ή κίνδυνο εμφάνισης TLS πρέπει να χορηγούνται αντι- υπερουρικαιμικοί παράγοντες, 2 με 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με venetoclax, και μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης. *Εργαστηριακή εκτίμηση:* Πριν τη δόση: Πριν από την αρχική δόση πρέπει να αξιολογούνται οι αιματολογικές εξετάσεις όλων των ασθενών, ώστε να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές. Οι αιματολογικές εξετάσεις πρέπει να επαναξιολογούνται πριν από κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης. Μετά τη δόση: Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης TLS, οι αιματολογικές εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται στις 6 με 8 ώρες και στις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση του venetoclax. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές πρέπει να διορθώνονται εγκαίρως. Η επόμενη δόση venetoclax δεν πρέπει να χορηγείται έως ότου αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων 24ώρου. Το ίδιο πρόγραμμα παρακολούθησης πρέπει να ακολουθείται κατά την έναρξη της δόσης των 50 mg και για τους ασθενείς που συνεχίζουν να βρίσκονται σε κίνδυνο, σε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης. *Νοσηλεία:* Με βάση την εκτίμηση του γιατρού, οριζομένοι ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης TLS, μπορεί να χρειαστεί να νοσηλευθούν την ημέρα της πρώτης δόσης venetoclax για πιο εντατική προφύλαξη και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών (βλέπε παράγραφο 4.8). Η νοσηλεία πρέπει να εξετάζεται και για τις επακόλουθες αυξήσεις της δόσης με βάση την επαναξιολόγηση του κινδύνου. *Τροποποιήσεις της δόσης για το σύνδρομο λύσης όγκου:* Σε περίπτωση που ένας ασθενής παρουσιάσει αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις, συμβατές με TLS, δεν πρέπει να χορηγηθεί η δόση venetoclax της επόμενης ημέρας. Εάν διορθωθούν εντός 24 με 48 ωρών από την τελευταία δόση, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Για περιπτώσεις κλινικού TLS ή αλλαγών στις αιματολογικές εξετάσεις που απαιτούν περισσότερες από 48 ώρες για να διορθωθούν, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται σε μειωμένη δόση (βλέπε Πίνακα 2). Όταν συνεχίζεται η θεραπεία μετά από διακοπή λόγω TLS, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες για την πρόληψη του TLS (βλέπε παράπάνω «Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου»). *Τροποποίηση σε δόσης για άλλες τοξικότητες:* Η θεραπεία με Venclyxto πρέπει να διακόπτεται για κάθε 3ου ή 4ου βαθμού μη-αιματολογική τοξικότητα, 3ου ή 4ου βαθμού ουδετεροπενία με λοίμωξη ή πυρετό, ή 4ου βαθμού αιματολογική τοξικότητα, εκτός λεμφοπενίας. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές (ανάκαμψη), η θεραπεία με venetoclax μπορεί να ξαναρχίσει στην ίδια δόση. Εάν επανεμφανιστεί τοξικότητα, καθώς και για κάθε μεταγενέστερη επανεμφάνιση, πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές μείωσης της δόσης του Πίνακα 2 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax έπειτα από την ανάκαμψη. Η δόση μπορεί να μειωθεί περισσότερο κατά τη διακριτική ευχέρεια του γιατρού. Σε ασθενείς, στους οποίους απαιτείται μείωση της δόσης κατά λιγότερο από 100 mg για περισσότερο από 2 εβδομάδες, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του venetoclax.

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για TLS και άλλες τοξικότητες

Δόση κατά τη διακοπή (mg)	Δόση επανέναρξης (mg[a])
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

[a]Η τροποποιημένη δόση πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης.

Σε ασθενείς που τους διεκόπη προσωρινά η δόση για περισσότερο από 1 εβδομάδα κατά τις πρώτες 5 εβδομάδες της τιτλοποίησης της δόσης ή για περισσότερο από 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης τιτλοποίησης δόσης, ο κίνδυνος εμφάνισης TLS πρέπει να επανεκτιμάται ώστε να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητη η επανέναρξη σε μειωμένη δόση (π.χ., όλα ή ορισμένα επίπεδα της τιτλοποίησης της δόσης, βλέπε Πίνακα 2). *Τροποποιήσεις της δόσης για χρήση με αναστολές c του CYP3A:* Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης και για άλλες τοξικότητες (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο Πίνακας 3 περιγράφει την αντένδειξη στο Venclyxto ή την τροποποίηση της δοσολογίας βάσει της ταυτόχρονης χρήσης με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του αναστολέα του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Πίνακας 3: Διαχείριση πιθανών αλληλεπιδράσεων του Venclyxto με αναστολείς του CYP3A

Αναστολείς	Έναρξη και φάση τιτλοποίησης[a]	Σταθερή ημερήσια δόση (Μετά την φάση τιτλοποίησης)
Ισχυρός αναστολέας του CYP3A	Αντενδείκνυται	Μειώστε τη δόση του Venclyxto τουλάχιστον κατά 75%
Μέτριος αναστολέας του CYP3A	Μειώστε τη δόση του Venclyxto τουλάχιστον κατά 50%	

[a]Αποφύγετε ταυτόχρονη χρήση του Venclyxto με μέτριους αναστολείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Εξετάστε εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές ή μείωση της δόσης του Venclyxto όπως περιγράφεται σε αυτόν τον πίνακα.

Παράλειψη δόσεων: Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση venetoclax για έως 8 ώρες από τη στιγμή που τη λαμβάνει συνήθως, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε και πρέπει να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, δεν πρέπει να πάρει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα. *Ειδι κοί πλη θυσμοί: Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.1). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 ml/min και <90 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2). Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CrCl < 80 ml/min) ενδέχεται να απαιτούν εντατικότερη προφύλαξη και παρακολούθηση για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραπάνω «Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου»). Η ασφάλεια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) ή που βρίσκονται σε αιμοδιάλυση δεν έχει τεκμηριωθεί, και δεν έχει προσδιοριστεί μια συνιστώμενη δόση για αυτούς τους ασθενείς. Το venetoclax πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης TLS (βλέπε παράγραφο 4.4). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται μείωση της δόσης κατά τουλάχιστον 50% κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του venetoclax σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto προορίζονται για από του στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα, με νερό, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με ένα γεύμα ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να συνθλίβονται, ή να θραύονται πριν την κατάποση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, το venetoclax πρέπει να λαμβάνεται το πρωί για να διευκολύνεται η παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Τα προϊόντα γκρέιπφρουτ, τα νεράντζια και η αβερροΐα (καράμβολα ή starfruit) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Σύνδρομο λύσης όγκου: Σε ασθενείς με ΧΛΛ με υψηλό φορτίο όγκου, αναφέρθηκαν περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, όταν έλαβαν θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.8). Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο εμφάνισης TLS στην αρχική φάση τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων. Μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνάδουν με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση μπορεί να συμβούν 6 με 8 ώρες μετά την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων. Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου (π.χ., οποιοδήποτε λεμφαδένα με διάμετρο ≥ 5 cm ή υψηλό απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων [ALC ≥ 25 x 109 /l]) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης TLS όταν ξεκινούν το venetoclax. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 80 ml/min) αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προφύλαξη για TLS, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και των αντι-υπερουρικαιμικών. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις και οι διαταραχές να διορθώνονται άμεσα. Εάν απαιτείται, πρέπει να διακόπεται η χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.2). Καθώς αυξάνει ο συνολικός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνονται πιο εντατικά μέτρα (ενδοφλέβια ενυδάτωση, συχνή παρακολούθηση, νοσηλεία). Οι οδηγίες για την «Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου» πρέπει να ακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.2). Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Επιπλέον, οι αναστολείς της P-gp ή της BCRP μπορεί να αυξήσουν την έκθεση σε venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5). Ουδετεροπενία και λοιμώξεις: Έχει αναφερθεί 3ου ή 4ου βαθμού ουδετεροπενία σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε μελέτες συνδυασμού με ριτουξιμάμη ή ομπινουτουζουμάμη και σε μελέτες μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία συνιστάται προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Απαιτείται παρακολούθηση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης. Πιθανολογούμενες λοιμώξεις πρέπει να λαμβάνουν άμεση θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακών και προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2). Ανοσοποίηση: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με venetoclax δεν έχει μελετηθεί. Τα εμβόλια ζώντων ιών δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έπειτα, μέχρι την ανάκαμψη των Β- λεμφοκυττάρων. Επαγωγείς του CYP3A: Η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση σε venetoclax και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιάτερα αποτελεσματική μέθοδο αντιούλληψης όταν παίρνουν venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.6). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Το venetoclax μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις του venetoclax στο πλάσμα: *Αναστολές c του CYP3A:* Η συγχορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, της P-gp και της BCRP, για 7 ημέρες σε 11 ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία για λέμφωμα μη-Hodgkin (NHL), αύξησε τη Cmax του venetoclax κατά 2,3 φορές και την AUC∞ κατά 6,4 φορές. Η συγχορήγηση 50 mg πιτοναβίρης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και της P-gp, για 14 ημέρες σε 6 υγιή άτομα, αύξησε τη Cmax του venetoclax κατά 2,4 φορές και την AUC κατά 7,9 φορές. Η συγχορήγηση του venetoclax με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A προβλέπεται να προκαλέσει αύξηση της AUC του venetoclax κατά μέσο όρο 5,8 με 7,8 φορές. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., τρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη) κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης αντενδείκνυται, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης TLS (βλέπε παράγραφο 4.3). Κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., απροφυλοξασίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων θεραπειών. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση έναρξης του venetoclax και οι δόσεις για τη φάση τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.2) πρέπει να μειώνονται τουλάχιστον κατά 50%. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία και συμπτώματα TLS. Σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη φάση τιτλοποίησης της δόσης και λαμβάνουν μια σταθερή ημερήσια δόση venetoclax, η δόση του venetoclax πρέπει να μειώνεται κατά 50% όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A και κατά 75% όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιούταν πριν από την έναρξη του αναστολέα του CYP3A πρέπει να συνεχίζεται 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα προϊόντα γκρέιπφρουτ, τα νεράντζια, και η αβερροΐα (καράμβολα ή starfruit) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς περιέχουν αναστολείς του CYP3A. *Αναστολές c των P-gp και BCRP:* Το venetoclax είναι ένα υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 600 mg ριφαμπικίνης, ενός αναστολέα της P-gp, σε 11 υγιή άτομα αύξησε τη Cmax του venetoclax κατά 106% και την AUC∞ κατά 78%. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με αναστολείς των P-gp και BCRP κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοδότησης της δόσης πρέπει να αποφεύγεται. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας αναστολέας των P-gp και BCRP, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). *Επαγωγείς του CYP3A:* Η συγχορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, για 13 ημέρες σε 10 υγιή άτομα

μείωσε τη Cmax του venetoclax κατά 42% και την AUC∞ κατά 71%. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ., καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη) ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., βοσεντάνη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων θεραπειών με μικρότερη επαγωγή του CYP3A. Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.3). *Αξ θρομκίν:* Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε 12 υγιή άτομα, η συγχορήγηση 500 mg αζιθρομυκίνης την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 250 mg αζιθρομυκίνης άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες, μείωσε τη Cmax του venetoclax κατά 25% και την AUC∞ κατά 35%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται μια σύντομη χρονικά διάστημα αζιθρομυκίνη με venetoclax. *Παράγοντες που μειώνουν την γαστρική οξύτητα:* Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, παράγοντες που μειώνουν την έκκριση του γαστρικού οξέος (π.χ., αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχέων του Η2, αντιόξινα) δεν επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του venetoclax. *Δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων:* Δεν συνιστάται η συγχορήγηση δεσμευτικών παραγόντων χολικών οξέων με venetoclax, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του venetoclax. Εάν ένας δεσμευτικός παράγοντας χολικών οξέων πρόκειται να συγχορηγηθεί με venetoclax, πρέπει να ακολουθηθεί η ΠΧΠ του δεσμευτικού παράγοντα χολικών οξέων για να μειωθεί ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης, και το venetoclax πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 4-6 ώρες μετά τον δεσμευτικό παράγοντα. Παράγοντες των οποίων μπορεί να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα από το venetoclax: *Βαρφαρίν η:* Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε τρεις υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400 mg venetoclax με 5 mg βαρφαρίνης οδήγησε σε 18% με 28% αύξηση της Cmax και της AUC∞ της R-βαρφαρίνης και S-βαρφαρίνης. Επειδή το venetoclax δεν χορηγήθηκε σε σταθερή κατάσταση, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη συνιστάται η στενή παρακολούθηση του INR (international normalized ratio). *Υποστρώματα της P-gp, της BCRP, και του OATP1B1:* Το venetoclax είναι ένας αναστολέας της P-gp, της BCRP και του OATP1B1 *in vitro*. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg venetoclax με 0,5 mg διγοξίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, οδήγησε σε 35% αύξηση της Cmax και 9% αύξηση της AUC∞ της διγοξίνης. Η συγχορήγηση υποστρωμάτων της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., διγοξίνη, dabigatran, εβερόλιμους, αιρόλιμους) με το venetoclax πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση που πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Για ένα από του στόματος χορηγούμενο, εναίσθητο σε αναστολή εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP (π.χ., dabigatran exetilate), η χορήγησή του πρέπει να απέχει από τη χορήγηση του venetoclax όσο το δυνατόν περισσότερο ώστε να ελαχιστοποιηθεί μια πιθανή αλληλεπίδραση. Εάν μια στατίνη (υπόστρωμα OATP) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με venetoclax, συνιστάται στενή παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τις στατίνες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες: Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το Venclyxto και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν παίρνουν το venetoclax και για 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού. Κύηση: Με βάση μελέτες σε ζώα για την εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), το venetoclax μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν επαρκή και επιβεβαιωμένα δεδομένα από τη χρήση του venetoclax σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το venetoclax δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Venclyxto. Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση του venetoclax στη γονιμότητα. Η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από τη θεραπεία με το venetoclax, βάσει μελετών τοξικότητας σε όρχεις σκύλων σε ανάλογη κλινική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η σύσταση για την αποθήκευση σπέρματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ορισμένους άνδρες ασθενείς. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Venclyxto δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Από ορισμένους ασθενείς που έλαβαν venetoclax αναφέρθηκε κόπωση και πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας: Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Venclyxto βασίζεται σε δεδομένα 758 ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με αιμονουτουζουμάμη ή ριτουξιμάμη ή ως μονοθεραπεία σε κλινικές δοκιμές. Η ανάλυση της ασφάλειας περιλαμβάνει ασθενείς από δύο μελέτες φάσης 3 (CLL14 και MURANO), δύο μελέτες φάσης 2 (M13-982 και M14-032) και μία μελέτη φάσης 1 (M12-175). Η CLL14 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 212 ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και συννοσηρότητες έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη. Η MURANO ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη. Στις μελέτες φάσης 2 και φάσης 1, 352 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ, συμπεριλαμβανομένων 212 ασθενών με έλλειψη 17p και 146 ασθενών που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων, υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax στις μελέτες συνδυασμού με οιμινουτουζουμάμη ή ριτουξιμάμη ήταν ουδετεροπενία, διάρροια, και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στις μελέτες μονοθεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία/αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, διάρροια, ναυτία, αναιμία, κόπωση και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη ή ριτουξιμάμη ήταν πνευμονία, σηψαιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, και TLS. Στις μελέτες μονοθεραπείας οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) ήταν πνευμονία και εμπύρετη ουδετεροπενία. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclyxto, είτε σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη, ή ριτουξιμάμη ή ως μονοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν θεραπεία μενεποτοξαξ

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)[a]	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού≥3[a]
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές	Σηψαιμία, Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία, Πνευμονία, Ουρολοίμωξη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, Αναιμία, Λεμφοπενία	Ουδετεροπενία, Αναιμία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερκαλιαιμία, Υπερφωσφαταιμία, Υπασβεστιαιμία	
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερουριχαιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερκαλιαιμία, Υπερφωσφαταιμία, Υπασβεστιαιμία, Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα	
	Συχνές		Διάρροια, Εμετος, Ναυτία
	Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	
	Όχι συχνές		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

[a] Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις δοκιμές (με βάση τις μελέτες CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 και M12-175).

Διακοπή και μείωση της δόσης c λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών: 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη ή ριτουξιμάμη στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα, διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, 11% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Μείωση της δοσολογίας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφη στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη στη μελέτη CLL14, στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη στη μελέτη MURANO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax στις μελέτες μονοθεραπείας. Προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφη στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οιμινουτουζουμάμη στη μελέτη CLL14 και στο 71% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη στη μελέτη MURANO. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στην προσωρινή διακοπή της δόσης του venetoclax ήταν η ουδετεροπενία (41% και 43% στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα). Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφη στο 40% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (5%). *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Σύνδρομο λύσης όγκου:* Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι ένας σημαντικός αναγνωρισιμένος κίνδυνος κατά την έναρξη της θεραπείας με venetoclax. Στις αρχικές μελέτες Φάσης 1 καθορισμού της δόσης, οι οποίες είχαν μικρότερη (2 έως 3 εβδομάδες) φάση τιτλοποίησης και υψηλότερη αρχική δόση, η συχνότητα εμφάνισης TLS ήταν 13% (10/77, 5 εργαστηριακά TLS, 5 κλινικά TLS), συμπεριλαμβανομένων 2 περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και 3 περιστατικών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, εκ των οποίων 1 χρειάστηκε αιμοδιάλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS μειώθηκε μετά την αναθεώρηση του δοσολογικού σχήματος και την τροποποίηση των μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης. Στις κλινικές μελέτες του venetoclax, οι ασθενείς με οποιοδήποτε μετρήσιμο λεμφαδένα ≥ 10 cm ή με ALC ≥ 25 x 109/l και οποιοδήποτε μετρήσιμο λεμφαδένα ≥ 5 cm, νοσηλεύθηκαν με σκοπό την εντατικότερη ενυδάτωση και την παρακολούθηση για την πρώτη ημέρα χορήγησης 20 mg και 50 mg κατά τη φάση τιτλοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε 168 ασθενείς με ΧΛΛ που ξεκίνησαν με μία ημερήσια δόση 20 mg, η οποία αυξανόταν επί 5 εβδομάδες έως μία ημερήσια δόση 400 mg στις μελέτες M13-982 και M14-032, το ποσοστό των περιστατικών με TLS ήταν 2%. Όλα τα συμβάματα είχαν εργαστηριακά TLS (εργαστηριακές διαταραχές που πληρούσαν 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια σε διάστημα 24 ωρών μεταξύ τους: κάλιο > 6 mmol/l, ουρικό οξύ > 476 μmol/l, ασβέστιο < 1,75 mmol/l, ή φωσφόρο > 1,5 mmol/l, ή είχαν αναφερθεί ως συμβάματα TLS) και εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν λεμφαδένα(ες) ≥ 5 cm ή ALC ≥ 25 x 109/l. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε TLS με κλινικές συνέπειες, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή αιφνίδιο θάνατο και/ή επιληπτικές κρίσεις. Όλοι οι ασθενείς είχαν CrCl ≥ 50 ml/min. Στην ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (MURANO), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 3% (6/194) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη. Μετά την έναρξη στη μελέτη 77/389 ασθενών, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να ενσωματώσει τα ισχύοντα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS που περιγράφονται στην Δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα περιστατικά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax και ξεπεράστηκαν εντός δύο ημερών. Και οι εξ ασθενείς ολοκλήρωσαν την τιτλοποίηση της δόσης και έφθασαν στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax. Δεν παρατηρήθηκε κλινικό TLS σε ασθενείς που ακολουθήσαν το ισχύον πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων και τα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα ποσοστά εργαστηριακών διαταραχών βαθμού ≥3 που σχετίζονται με το TLS ήταν υπερκαλιαιμία 1%, υπερφωσφαταιμία 1% και υπερουριχαιμία 1%. Στην ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (CLL14), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 1,4% (3/212) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομινουτουζουμάμη. Και τα τρία συμβάματα TLS ξεπεράστηκαν και δεν οδήγησαν σε αποχώρηση από την μελέτη. Η χορήγηση της ομινουτουζουμάμης καθυστέρησε σε δύο περιστατικά ως αποτέλεσμα των συμβαμάτων του TLS. *Ουδετεροπενί α και λοιμώ δεις c:* Η ουδετεροπενία είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της θεραπείας με Venclyxto. Στη μελέτη CLL14, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 58% των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ομινουτουζουμάμη. Στο 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομινουτουζουμάμη διεκόπη προσωρινά η δόση και στο 2% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 25% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 28% των ασθενών. Η διάμεσος διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 22 ημέρες (εύρος: 2 έως 363 ημέρες). Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών, λοιμώξεις βαθμού ≥3 στο 19% των ασθενών, και σοβαρές λοιμώξεις στο 19% των ασθενών. Θάνατοι λόγω λοίμωξης εμφανίστηκαν στο 1,9% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο 1,9% των ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη MURANO, ουδετεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 61% των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη. Στο σαράντα τρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη διεκόπη προσωρινά το venetoclax και στο 3% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδετεροπενίας. Ουδετεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 32% των ασθενών και ουδετεροπενία βαθμού 4 στο 26% των ασθενών. Η διάμεσος διάρκεια της ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 712 ημέρες). Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη στο 4% των ασθενών αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία, στο 18% αναφέρθηκαν λοιμώξεις βαθμού ≥3 και στο 21% σοβαρές λοιμώξεις. *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας CY-1475, Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το venetoclax. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα TLS (πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετος, σύγχυση, δυσκολία στην αναπνοή, σπασμοί, μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς, σκουρόχρωμα ή θολά ούρα, ασυνήθιστη κόπωση, μυαλγία ή αρθραλγία, κοιλιακό άλγος και διάταση), μαζί με άλλες τοξικότητες (βλέπε παράγραφο 4.2). Βάσει του μεγάλου όγκου κατανομής και της εκτεταμένης σύνδεσης του venetoclax με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση του venetoclax. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX52. Μηχανισμός δράσης: Το venetoclax είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της B-cell lymphoma (BCL)-2, μιας αντι- αποπτωτικής πρωτεΐνης. Σε κύτταρα ΧΛΛ έχει καταδειχθεί υπερέκφραση της BCL-2, η οποία βοηθά την επιβίωση των κυττάρων του όγκου και έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. Το venetoclax προοδεύεται απευθείας στη BH3-αύλακα δέσμευσης της BCL-2, εκτοπίζοντας αποπτωτικές πρωτεΐνες που περιέχουν το μοτίβο BH3, όπως η BIM, ώστε να ξεκινήσει η διαπερατοποίηση της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου (MOMP), η ενεργοποίηση των κασπασών και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Σε μη-κλινικές μελέτες, το venetoclax κατέδειξε κυτταροτοξική δραστικότητα σε καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν τη BCL-2. *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία:* Η επίδραση πολλαπλών δόσεων venetoclax έως 1200 mg άπαξ ημερησίως στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 176 ασθενείς σε μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη ενός σκέλους. Το venetoclax δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QTc και δεν υπήρξε σχέση μεταξύ της έκθεσης σε venetoclax και της μεταβολής του διαστήματος QTc. *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Το venetoclax σε συνδυασμό με ομινουτουζουμάμη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία – μελέτη BO25323 (CLL14):* Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax + ομινουτουζουμάμη έναντι του ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη σε ασθενείς με ΧΛΛ που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία και με συννοσηρότητες (συνολική Κλίμακα Βαθμολογίας Συνολικής Νόσου – Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] βαθμός >6 ή κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <70 ml/min). Οι ασθενείς της μελέτης αξιολογήθηκαν για τον κίνδυνο εμφάνισης TLS και έλαβαν τα ανάλογα μέτρα προφύλαξης πριν από τη χορήγηση της ομινουτουζουμάμης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 100 mg ομινουτουζουμάμης την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από 900 mg τα οποία μπορούσαν να χορηγηθούν την Ημέρα 1 ή την Ημέρα 2, στη συνέχεια δόσεις των 1000 mg τις Ημέρες 8 και 15 του Κύκλου 1, και την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Την Ημέρα 22 του Κύκλου 1, οι ασθενείς στο σκέλος του venetoclax + ομινουτουζουμάμη ξεκίνησαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων, συνεχίζομενο μέχρι την Ημερα 28 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, οι ασθενείς συνέχισαν με venetoclax 400 mg μία φορά ημερησίως από την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12. Κάθε κύκλος ήταν 28 ημερών. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη έλαβαν 0,5 mg/kg από του στόματος χλωραμβουκίλη την Ημέρα 1 και Ημέρα 15 των Κύκλων 1-12. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών της μελέτης. Η διάμεσος ηλικία ήταν 72 έτη (εύρος: 41 έως 89 έτη), 89% ήταν λευκοί, και 67% ήταν άνδρες. Το 36% και το 43% είχαν νόσο σταδίου Β και C κατά Binet, αντίστοιχα. Ο διάμεσος βαθμός CIRS ήταν 8,0 (εύρος: 0 έως 28) και το 58% των ασθενών είχε κάθαρση κρεατινίνης CrCl <70 ml/min. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 8% των ασθενών, μεταλλάξεις στο *TP53* στο 10%, έλλειψη 11q στο 19%, και μη μεταλλαγμένη *IgVH* στο 57%. Η διάμεση παρακολούθηση κατά την αρχική ανάλυση ήταν 28 μήνες (εύρος: 0 έως 36 μήνες). Κατά την έναρξη, ο διάμεσος αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν 55 x 109 κύτταρα/l και στα δύο σκέλη της μελέτης. Την Ημέρα 15 του Κύκλου 1, ο διάμεσος αριθμός είχε μειωθεί στα 1,03 x 109 κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 43,4 x 109 κύτταρα/l) στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη και 1,27 x 109 κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 83,7 x 109 κύτταρα/l) στο σκέλος venetoclax + ομινουτουζουμάμη. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από τους ερευνητές και από την Επιτροπή Ανεξάρτητης Ανασκόπησης (IRC) χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από την ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-WG) κατευθυντήριες γραμμές (2008) του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές για την PFS στην αρχική ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 17 Αυγούστου 2018) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

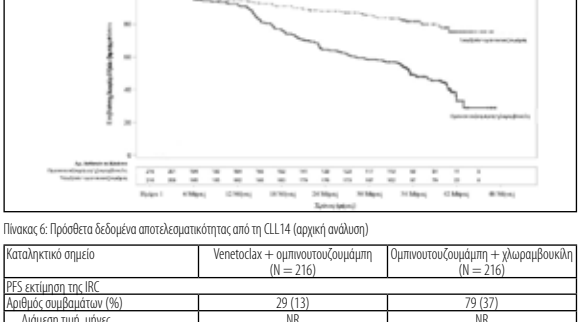
Πίνακας 5: Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ στη CLL14 (αρχική ανάλυση)

	Venetoclax + ομινουτουζουμάμη (N = 216)	Ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη (N = 216)
Αριθμός συμβαμάτων (%)	30 (14)	77 (36)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	NR	NR
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,35 (0,23, 0,53)	
Τιμή P[a]	<0,0001	
PFS 12-μηνη εκτίμηση (95% CI)	94,6 (91,5, 97,7)	92,2 (88,4, 95,8)
PFS 24-μηνη εκτίμηση (95% CI)	88,2 (83,7, 95,1)	64,1 (57,4, 70,8)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε
[a]Στρωματοποιημένη Τιμή-P.

Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 23 Αυγούστου 2019 και διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών), η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος venetoclax + ομινουτουζουμάμη και στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη ήταν 35,6 μήνες [95% CI: 33,7, 40,7] με HR 0,31 [95% CI: 0,22, 0,44]. Η 36-μηνη εκτίμηση PFS στο σκέλος venetoclax + ομινουτουζουμάμη ήταν 81,9% [95% CI: 76,5, 87,3] και στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη ήταν 49,5% [95% CI: 42,4, 56,6]. Οι επικαιροποιημένες καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS φαίνονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός ITT) στη CLL14 για παρακολούθηση 40 μηνών



Πίνακας 6: Πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη CLL14 (αρχική ανάλυση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη (N = 216)	Ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη (N = 216)
PFS εκτίμηση της IRC		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	29 (13)	79 (37)
Διάμεση τιμή, μήνες	NR	NR
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,33 (0,22, 0,51)	
Τιμή P[a]	<0,0001	
PFS 12-μηνη εκτίμηση (95% CI)	94,6 (91,5, 97,7)	91,1 (87,3, 95,1)
PFS 24-μηνη εκτίμηση (95% CI)	88,6 (84,2, 93)	63,7 (57, 70,4)
Ποσοστά ανταπόκρισης		
ORR[b], % (95% CI)	85 (79,2, 89,2)	71 (64,8, 77,2)
CR+CRi[b], (%)	50	23
MRD αρνητικό ποσοστό[c] στο τέλος της θεραπείας		
Περιφερικό αίμα, % (95% CI)	76 (69,17, 81,05)	35 (28,83, 41,95)
Τιμή P	<0,0001	
Μυελός των οστών[d], % (95% CI)	57 (50,05, 63,64)	17 (12,36, 22,83)
Τιμή P	<0,0001	

CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, IRC =ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR + CRi + PR).
[a]Στρωματοποιημένη Τιμή-P.
[b]Τιμές-P βάσει της δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel, P=0,0007 για ORR, P<0,0001 για CR+CRi.
[c]Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR). Το καταλυτικό σημείο για αρνητικά αποτέλεσμα ήταν <1 κύτταρο ΛΛΛ ανά 10^4 λευκοκύτταρα.
[d]Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η MRD στο μυελό των οστών θα εκτιμούνταν μόνο στους ασθενείς που θα ανταποκρίνονταν (CR/CRi και PR).

Το όφελος της PFS με τη θεραπεία venetoclax + ομπινουτουζουμάμπη έναντι της θεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη + χλωραμβουκίλη παρατηρήθηκε σε όλες τις ακόλουθες υποομάδες: φύλο, ηλικία, στάδιο κατά Binet κατά την επιλογή, εκτιμώμενη CrCL, έλλειψη (17p)/μετάλλαξη στο *TP53*, κατάσταση μετάλλαξης στο γονίδιο *IgVH*. *Το Venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που έλαβαν τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία - μελέτη GO28667 (MURANO):* Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Venclyxto + ριτουξιμάμπη έναντι του BR σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ. Οι ασθενείς στο σκέλος Venclyxto + ριτουξιμάμπη ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του Venclyxto διάρκειας 5 εβδομάδων και στη συνέχεια έλαβαν 400 mg μία φορά ημερησίως για 24 μήνες από τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 της χορήγησης της ριτουξιμάμπης απουσία εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ριτουξιμάμπη ξεκίνησε μετά από το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων με 375 mg / m2 για τον Κύκλο 1 και με 500 mg / m2 για τους Κύκλους 2-6. Κάθε κύκλος είχε διάρκεια 28 ημέρες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε BR έλαβαν μπενδαμουστίνη 70 mg / m2 τις Ημέρες 1 και 2 για 6 κύκλους και ριτουξιμάμπη όπως περιγράφεται παραπάνω. Η διάμεσος ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 22 έως 85), 74% ήταν άνδρες και 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,7 έτη (εύρος: 0,3 έως 29,5). Οι διάμεσες προγενέστερες γραμμές θεραπείας ήταν 1 (εύρος: 1 έως 5) και περιελάμβαναν παράγοντες αλκυλίωσης (94%), αντι- CD20 αντισώματα (77%), αναστολείς του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων (2%) και προηγούμενες θεραπείες με ανάλογα πουρίνης (81%, συμπεριλαμβανομένου 55% FCR). Κατά την έναρξη, το 46,6% των ασθενών είχε έναν ή περισσότερους αδένες ≥5 cm και το 67,6% είχε ALC ≥25 x 109/l. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 26,9% των ασθενών, μετάλλαξη στο *TP53* στο 26,3%, έλλειψη 11q στο 36,5% και μη μεταλλαγμένο γονίδιο *IgVH* στο 68,3%. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την αρχική ανάλυση ήταν 23,8 μήνες (εύρος: 0,0 έως 37,4 μήνες). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από τους ερευνητές χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από την ομάδα εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-WG) κατευθυντήριες γραμμές (2008) του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την PFS στην προκαθορισμένη αρχική ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 8 Μαΐου 2017) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

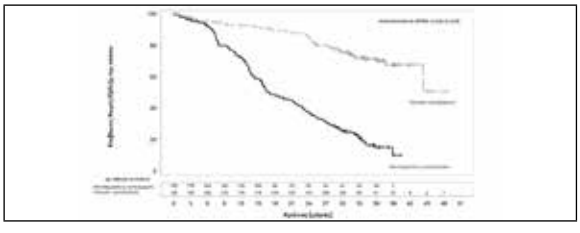
Πίνακας 7: Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ στη MURANO

	Venetoclax + ριτουξιμάμπη N = 194	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 195
Αριθμός συμβαμάτων (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Εξέλιξη νόσου	21	98
Θάνατοι	11	16
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	NR	17,0 (15,5, 21,6)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,17 (0,11, 0,25)	
Τιμή P[a]	<0,0001	
PFS 12-μηνη εκτίμηση (95% CI)	92,7 (89,1, 96,4)	72,5 (65,9, 79,1)
PFS 24-μηνη εκτίμηση (95% CI)	84,9 (79,1, 90,6)	36,3 (28,5, 44,0)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε
[a]Στρωματοποιημένη Τιμή-P.

Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας με όλους τους ασθενείς εκτός θεραπείας (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 8 Μαΐου 2018 και διάμεσο παρακολούθηση 36 μηνών), η 36- μηνη εκτίμηση PFS στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη ήταν 71,4% [95% CI: 64,8, 78,1] και στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη ήταν 15,2% [95% CI: 9,1, 21]. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή από την επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη, συνολικά, 130 ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη θεραπείας με venetoclax χωρίς εξέλιξη νόσου. Από τους 130 ασθενείς, 92 ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη παρακολούθησης 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Το εκτιμώμενο ποσοστό της PFS στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν 92%.

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 8 Μαΐου 2018)



Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην προκαθορισμένη αρχική ανάλυση (δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 8 Μαΐου 2017) αξιολογήθηκαν επίσης από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC), η οποία κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 81% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμπη (αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28], P <0,0001). Πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην προκαθορισμένη αρχική ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και στην Εικόνα 3 και 4.

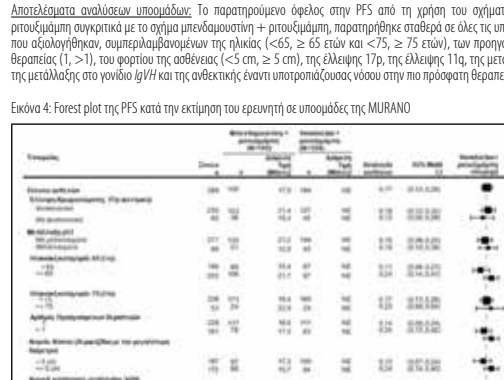
Πίνακας 8: Πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη MURANO

	Κατά την εκτίμηση του ερευνητή		Κατά την εκτίμηση της IRC	
Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ριτουξιμάμπη N = 194	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 195	Venetoclax + ριτουξιμάμπη N = 194	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη N = 195
Ποσοστά ανταπόκρισης				
ORR, % (95% CI)	93,3 (88,8, 96,4)	67,7 (60,6, 74,2)	92,3 (87,6, 95,6)	72,3 (65,5, 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5[a]	68,2[a]
MRD αρνητικό ποσοστό στο τέλος της συνδυαστικής θεραπείας[b]				
Περιφερικό αίμα, % (95% CI)[c]	62,4 (55,2, 69,2)	13,3 (8,9, 18,9)	NA	NA
Μυελός των οστών, % (95% CI)[d]	15,5 (10,7, 21,3)	1,0 (0,1, 3,7)	NA	NA
Συνολική επιβίωση[e]				
Αριθμός συμβαμάτων (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,48 (0,25, 0,90)			
Χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία για τη λευχαιμία				
Αριθμός συμβαμάτων (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	NR	26,4	NA	NA
Αναλογία κινδύνου	0,19 (0,12, 0,31)		NA	

CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, nPR = μερική ύφεση με μυελικά λεμφοζίδια, NA = μη διαθέσιμα, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR + CRi + nPR + PR), PR = μερική ύφεση.
[a]Η ασυμφωνία στο ποσοστό CR μεταξύ της εκτίμησης της IRC και του ερευνητή οφείλεται στην ερμηνεία της υπολειμματικής αδενοπάθειας από την CT. Δεκαοκτώ ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και 3 ασθενείς στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη είχαν αρνητικό μυελό των οστών και λεμφαδένες <2 cm.
[b]Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR) και / ή κυτταρομετρία ροής. Το καταλυτικό σημείο για αρνητικό αποτέλεσμα ήταν ένα κύτταρο ΧΛΛ ανά 10^4 λευκοκύτταρα.
[c]Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στο περιφερικό αίμα, το 72,5% (121/167) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και το 20% (26/128) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη βρέθηκε να έχει αρνητικό MRD.
[d]Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στο μυελό των οστών, το 76,9% (30/39) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμπη και το 6,7% (2/30) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη βρέθηκε να έχει αρνητικό MRD.
[e]Τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης δεν είναι ακόμη ώριμα.

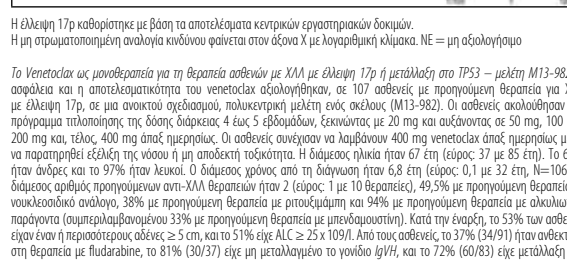
Η διάμεσος DOR δεν επιτεύχθηκε με διάμεσο παρακολούθηση περίπου 23,8 μηνών.

Εικόνα 3: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO



Αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδων: Το παρατηρούμενο όφελος στην PFS από τη χρήση του σχήματος venetoclax + ριτουξιμάμπη συγκριτικά με το σχήμα μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη, παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας (<65, ≥ 65 ετών και <75, ≥ 75 ετών), των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1, >1), του φορτίου της ασθένειας (<5 cm, ≥ 5 cm), της έλλειψης 17p, της έλλειψης 11q, της μετάλλαξης στο *TP53*, της μετάλλαξης στο γονίδιο *IgVH* και της ανθεκτικής έναντι υποτροπιάζουσας νόσου στην πιο πρόσφατη θεραπεία (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Forest plot της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε υποομάδες της MURANO



Η έλλειψη 17p καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα κεντρικών εργαστηριακών δοκιμών.
Η μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα. NE = μη αξιολογήσιμο

Το Venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ με έλλειψη 17p ή μετάλλαξη στο TP53 – μελέτη M13-982: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του venetoclax αξιολογήθηκαν, σε 107 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ με έλλειψη 17p, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους (M13-982). Οι ασθενείς ακολούθησαν ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 4 έως 5 εβδομάδων, ξεκινώντας με 20 mg και αυξάνοντας σε 50 mg, 100 mg, 200 mg και, τέλος, 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax άπαξ ημερησίως μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η διάμεσος ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 37 με 85 έτη). Το 65% ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,8 έτη (εύρος: 0,1 με 32 έτη, N=106). Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων αντι-ΧΛΛ θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 με 10 θεραπείες), 49,5% με προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 38% με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη και 94% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 33% με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη). Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών είχαν ένα ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm, και το 51% είχε ALC ≥ 25 x 109/l. Από τους ασθενείς, το 37% (34/91) ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με fludarabine, το 81% (30/37) είχε μη μεταλλαγμένο το γονίδιο *IgVH*, και το 72% (60/83) είχε μετάλλαξη στο

TP53. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν 12 μήνες (εύρος: 0 με 22 μήνες). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC) χρησιμοποιώντας τις επικαιροποιημένες από το NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες (2008) του IWCLL. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται για 107 ασθενείς με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 30 Απριλίου 2015. Επιπλέον, 51 ασθενείς εντάχθηκαν στην κοορτή επέκτασης για την αξιολόγηση της ασφάλειας. Η αξιολογούμενη από τον ερευνητή αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται για 158 ασθενείς με μεταγενέστερα δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας 10 Ιουνίου 2016. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας των 158 ασθενών ήταν 17 μήνες (εύρος: 0 έως 34 μήνες).

Πίνακας 9: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ με έλλειψη 17p (μελέτη M13-982)

Καταληκτικό σημείο	Εκτίμηση της IRC (N=107)[a]	Εκτίμηση του ερευνητή (N=158)[b]
Δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας	30 Απριλίου 2015	10 Ιουνίου 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, μήνες, διάμεσος (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI) 12-μηνη εκτίμηση 24-μηνη εκτίμηση	72 (61,8, 79,8) NA	77 (69,1, 82,6) 52 (43, 61)
PFS, μήνες, διάμεσος (95% CI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, μήνες, διάμεσος (εύρος)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5–4,4)

[a] Ένας ασθενής δεν είχε έλλειψη 17p.

[b] Περιλαμβάνει 51 επιπλέον ασθενείς από την κοορτή επέκτασης για την αξιολόγηση της ασφάλειας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, nPR = μερική ύφεση με μυελικά λεμφοζίδια, NA = μη διαθέσιμα, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.

Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής σε 93 από τους 158 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR), πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού (CRi) ή μερική ύφεση (PR) με περιορισμένη υπολειμματική νόσο μετά τη θεραπεία με venetoclax. Η εξάλειψη της MRD ορίστηκε ως ένα αποτέλεσμα κάτω του 0,0001 (< 1 κύτταρα ΧΛΛ ανά 104 λευκά αιμοσφαίρια στο δείγμα). Είκοσι επτά τοις εκατό (42/158) των ασθενών δεν είχαν MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 16 ασθενών που επίσης δεν είχαν MRD στο μυελό των οστών. *Το Venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων – μελέτη M14-032:* Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του venetoclax αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει και είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ιβρουτινίδη ή idelalisib, σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 2 (M14-032). Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax μέσω ενός συνιστώμενου προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 400 mg venetoclax άπαξ ημερησίως μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων (26 Ιουλίου 2017), 127 ασθενείς είχαν ενταχθεί και λάβει θεραπεία με venetoclax. Από αυτούς, 91 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιβρουτινίδη (Σκέλος Α) και 36 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με idelalisib (Σκέλος Β). Η διάμεσος ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος: 28 με 85 έτη), το 70% ήταν άνδρες και το 92% ήταν λευκοί. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 8,3 έτη (εύρος: 0,3 με 18,5 έτη, N=96). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες ήταν η έλλειψη 11q (34%, 43/127), η έλλειψη 17p (40%, 50/126), η μετάλλαξη *TP53* (38%, 26/68) και η μη μετάλλαξη του γονιδίου *IgVH* (78%, 72/92). Κατά την έναρξη, το 41% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm και το 31% είχε ALC ≥ 25 x 109/l. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων ογκολογικών θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 με 15) στους ασθενείς που είχαν λάβει ibrutinib και 3 (εύρος: 1 με 11) στους ασθενείς που είχαν λάβει idelalisib. Συνολικά, το 65% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, το 86% με πιτουξιμάπη, το 39% με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, και το 72% με αλκυλωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 41% με μπενδαμουστίνη). Κατά το χρόνο αξιολόγησης, ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με venetoclax ήταν 14,3 μήνες (εύρος: 0,1 με 31,4 μήνες). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες NCI-WG κατευθυντήριες οδηγίες του IWCLL. Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε στις 8 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες, και, στη συνέχεια, κάθε 12 εβδομάδες.

Πίνακας 10: Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων (μελέτη M14-032)

	Σκέλος Α (αποτυχίες με ibrutinib) (N=91)	Σκέλος Β (αποτυχίες με idelalisib) (N=36)	Σύνολο (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) 12-μηνη εκτίμηση 24-μηνη εκτίμηση	75 (64,7, 83,2) 51 (36,3, 63,9)	80 (63,1, 90,1) 61 (39,6, 77,4)	77 (68,1, 83,4) 54 (41,8, 64,6)
PFS, μήνες, διάμεση τιμή (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI) 12-μηνη εκτίμηση	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, μήνες, διάμεση τιμή (εύρος)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53* ORR, % (95% CI)			
Ναι	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Όχι	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού, nPR = μερική ύφεση με μυελικά λεμφοζίδια, NR = δεν επιτεύχθηκε, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μια IRC επιδεικνύοντας ένα συνδυασμένο ORR της τάξης του 70% (Σκέλος Α: 70%, Σκέλος Β: 69%). Ενας ασθενής (αποτυχία σε ibrutinib) πέτυχε πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού. Το ORR για ασθενείς με έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53* ήταν 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) στο Σκέλος Α και 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) στο Σκέλος Β. Για ασθενείς χωρίς έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53*, το ORR ήταν 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) στο Σκέλος Α και 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) στο Σκέλος Β. Η διάμεσος OS και DOR δεν επιτεύχθηκαν με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 14,3 μήνες για το Σκέλος Α και 14,7 μήνες για το Σκέλος Β. Εικοσι πέντε τοις εκατό (32/127) των ασθενών δεν είχαν ανιχνεύσιμη MRD στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν επίσης ανιχνεύσιμη MRD στο μυελό των οστών. Ηλικιωμένοι ασθενείς: Από τους 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, το 50% ήταν 65 ετών και άνω. Από τους 107 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη M13-982, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 127 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη M14-032, το 58% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 352 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε 3 δοκιμές μονοθεραπείας, ανοικτού σχεδιασμού, το 57% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των μεγαλύτερων και νεότερων σε ηλικία ασθενών στις μελέτες συνδυασμού και μονοθεραπείας. Παιδιατρικός πληθυσμός: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Venclyxto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος χορηγήσεις, η μέγιστη συγκέντρωση του venetoclax στο πλάσμα επιτεύχθηκε 5-8 ώρες μετά τη δόση. Η AUC του venetoclax στη σταθερή κατάσταση αυξήθηκε αναλογικά στο εύρος δόσης των 150-800 mg. Υπό συνθήκες χαμηλού σε λιπαρά γεύματος, η μέση (± τυπική απόκλιση) Cmax του venetoclax στη σταθερή κατάσταση ήταν 2,1 ± 1,1 μg/ml και η AUC24 ήταν 32,8 ± 16,9 μg•h/ml στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως. *Επί δραση της τροφής:* Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η χορήγηση με ένα γεύμα χαμηλό σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax περίπου κατά 3,4 φορές και η χορήγηση με ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την έκθεση σε venetoclax κατά 5,1 με 5,3 φορές. Το venetoclax συνιστάται να χορηγείται με ένα γεύμα (βλέπε παράγραφο 4.2). Κατανομή: Το venetoclax συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, με μη-συνδεδεμένο κλάσμα στο πλάσμα < 0,01 σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων από 1 έως 30 μM (0,87-26 μg/ml). Η μέση αναλογία συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 0,57. Ο εκτιμώμενος φαινομενικός όγκος κατανομής (Vdss/F) του venetoclax στους ασθενείς κυμαινόταν από 256-321 L. Βιομετασχηματισμός: *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται από το ισοένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο M27 αναγνωρίστηκε ως μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα με ανταγωνιστική δράση έναντι της BCL-2, η οποία είναι τουλάχιστον 58 φορές χαμηλότερη από αυτή του venetoclax *in vitro*. *Επί τη τοις μελέτες άλλη λεπτόμερη ς: Συγχορήγηση με υποστρώματα των CYP και UGT In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το venetoclax δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Το venetoclax είναι ένας ασθενής αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και UGT1A1 *in vitro*, αλλά δεν αναμένεται να προκαλεί κλινικά σχετική αναστολή. Το venetoclax δεν είναι αναστολέας των UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7. *Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφορέων:* Το venetoclax είναι ένα υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, καθώς και ένας αναστολέας της P-gp και της BCRP και ένας ασθενής αναστολέας του OATP1B1 *in vitro* (βλέπε παράγραφο 4.5). Το venetoclax δεν αναμένεται να αναστέλλει τους OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Αποβολή: Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του venetoclax στην τελική φάση ήταν περίπου 26 ώρες. Το venetoclax παρουσιάζει ελάχιστη συσσώρευση, με αναλογία συσσώρευσης 1,30-1,44. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 200 mg ραδιοεπισημασμένου [14C]-venetoclax σε υγιή άτομα, > 99,9% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και < 0,1% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα μέσα σε 9 ημέρες. Το αμετάβλητο venetoclax αντιπροσώπευε το 20,8% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης που απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Ειδικοί πληθυσμοί: *Νεφροί κή δυσλει τουργί α:* Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 219 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 60 και < 90 ml/min), 86 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 και < 60 ml/min) και 217 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 90 ml/min), οι εκθέσεις σε venetoclax στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι παρόμοιες με εκείνες αυτών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του venetoclax δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση (βλέπε παράγραφο 4.2). *Ηπατι κή δυσλει τουργί α:* Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 74 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 7 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 442 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις σε venetoclax είναι παρόμοιες στους ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και σε αυτούς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία ορίστηκε ως φυσιολογική ολική χολερυθρίνη και ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) > ανώτερο φυσιολογικό όριο της φυσιολογικής (ULN) ή ολική χολερυθρίνη > 1,0 με 1,5 φορές της ULN, η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ως ολική χολερυθρίνη > 1,5 με 3,0 φορές της ULN, και η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ως ολική χολερυθρίνη > 3,0 της ULN. Σε μια ειδική μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία, η Cmax και η AUC του venetoclax σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A, n = 6) ή μέτρια (Child-Pugh B, n = 6) ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιες με έκενες των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, λαμβάνοντας μία εφάπαξ δόση 50 mg venetoclax. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, n = 5), η μέση τιμή Cmax του venetoclax ήταν παρόμοια με εκείνη των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά η AUCinf του venetoclax ήταν κατά μέσο όρο 2,7 φορές υψηλότερη από την AUCinf του venetoclax (εύρος: καμία αλλαγή έως 5 φορές υψηλότερη) των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Επίδραση της ηλικίας, του φύλου, και του βάρους: Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η ηλικία, το φύλο, και το βάρος δεν επηρεάζουν την κάθαρση του venetoclax. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Οι τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα με το venetoclax περιελάμβαναν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στον όγκο των λεμφοκυττάρων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Και οι δύο επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της χορήγησης του venetoclax, με ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων 18 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Τόσο τα Β- όσο και τα Τ-λεμφοκύτταρα επηρεάστηκαν, αλλά πιο σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα Β-λεμφοκύτταρα. Το venetoclax προκάλεσε επίσης νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της χοληδόχου κύστεως και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, χωρίς ενδείξεις διατάραξης της ακεραιότητας του ιστού ή δυσλειτουργίας των οργάνων. Αυτά τα ευρήματα ήταν ελαχίστου ή μετρίου μεγέθους. Μετά από περίπου 3 μήνες ημερήσιας χορήγησης σε ακόλουθους, το venetoclax προκάλεσε προοδευτικό αποχρωματισμό του τριχώματος, λόγω απώλειας της χρωστικής μελανίνης στις τρίχες. Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα: Το venetoclax και ο κύριος ανθρώπινος μεταβολίτης M27 δεν ήταν καρκινογόνα σε μία μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από του στόματος δόσεις venetoclax έως 400 mg/kg/ημέρα και σε επίπεδο εφάπαξ δόσης 250 mg/kg/ημέρα του M27. Τα όρια έκθεσης (AUC), συγκριτικά με την κλινική AUC στα 400 mg/ημέρα, ήταν περίπου 2 φορές για το venetoclax και 5,8 φορές για τον M27. Το venetoclax δεν ήταν γονοτοξικό σε δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών και *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντίκια. Ο μεταβολίτης M27 ήταν αρνητικός για γονοτοξικότητα στις δοκιμασίες βακτηριακής μεταλλαξογένεσης και χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα: Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα στις μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια. Τοξικότητα στους όρχεις (απώλεια γεννητικών κυττάρων) παρατηρήθηκε σε γενικές μελέτες τοξικότητας σε σκύλους σε εκθέσεις κατά 0,5 έως 18 φορές πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Η αναστρεψιμότητα αυτού του ευρήματος δεν έχει αποδειχθεί. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια, το venetoclax συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα αποβολής μετά την εμφύτευση και μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου σε εκθέσεις κατά 1,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. Ο κύριος ανθρώπινος μεταβολίτης M27 συσχετίστηκε με αποβολή μετά την εμφύτευση και επαναπορρόφηση σε εκθέσεις περίπου 9 φορές στην έκθεση AUC του ανθρώπου στο M27 σε μια δόση venetoclax 400 mg. Στα κουνέλια, το venetoclax προκάλεσε μητρική τοξικότητα, αλλά καμία τοξικότητα στο έμβρυο σε εκθέσεις κατά 0,1 φορά πάνω από την έκθεση AUC του ανθρώπου σε μια δόση 400 mg. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: *Πυρή νας δι σκί ου:* Κοποβιδόνη (K 28) Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551) Πολυοξυβικό 80 (E433) Νάτριο στεατυλοφουμαρικό Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii)) *Επι κάλυψη με λεπτό υμένι ο* Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) Πολυβινυλαλκοόλη (E1203) Τιτανίου διοξείδιο (E171) Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521) Τάλκης (E553b) Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: *Πυρή νας δι σκί ου:* Κοποβιδόνη (K 28) Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551) Πολυοξυβικό 80 (E433) Νάτριο στεατυλοφουμαρικό Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii)) *Επι κάλυψη με λεπτό υμένι ο* Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) Πολυβινυλαλκοόλη (E1203) Τιτανίου διοξείδιο (E171) Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521) Τάλκης (E553b) Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: *Πυρή νας δι σκί ου:* Κοποβιδόνη (K 28) Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551) Πολυοξυβικό 80 (E433) Νάτριο στεατυλοφουμαρικό Υδροξυφωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341 (ii)). *Επι κάλυψη με λεπτό υμένι ο* Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) Πολυβινυλαλκοόλη (E1203) Τιτανίου διοξείδιο (E171) Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521) Τάλκης (E553b) **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 2 χρόνια. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 2 χρόνια. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto διατίθενται σε κυψέλες από PVC/PE/PCTFE με φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 1, 2 ή 4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Venclyxto δισκία 10 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 10 ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων). Venclyxto δισκία 50 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 5 ή 7 δισκία (σε κυψέλες του 1 δισκίου). Venclyxto δισκία 100 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 7 (σε κυψέλες του 1 δισκίου) ή 14 δισκία (σε κυψέλες των 2 δισκίων), ή σε μια πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 δισκία (4 x 28 δισκία (σε κυψέλες των 4 δισκίων)). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 δισκία) EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 δισκία) EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 δισκία) EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 δισκία) EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 δισκία) EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 δισκία) EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) δισκία). **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Δεκεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Σεπτεμβρίου 2018. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 04/2020**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept. Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Κάθε φιαλίδιο περιέχει 75 mg luspatercept. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 mg luspatercept. Το luspatercept παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο). Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Reblozyl ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) με πολύ χαμηλό, χαμηλό και ενδιάμεσο κίνδυνο με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι είναν μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε ή είναι ακατάλληλοι για θεραπεία που βασίζεται στην ερυθροποιητίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Το Reblozyl ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία που σχετίζεται με βήτα θαλασσαιμία (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με Reblozyl θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών ασθενειών. Δοσολογία Πριν από κάθε χορήγηση του Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογείται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) πριν από τη χορήγηση της δόσης, για λόγους προσδιορισμού της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο Hb προ της μετάγγισης. *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα* Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Reblozyl είναι 1,0 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στην δόση έναρξης 1,0 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1,33 mg/kg. Εάν οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις σε επίπεδο δόσης με 1,33 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1,75 mg/kg. Η αύξηση της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από κάθε 6 εβδομάδες (2 χορηγήσεις) και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί αμέσως μετά από μία καθυστέρηση δόσης. Για ασθενείς με επίπεδα Hb > 9 g/dL πριν από τη χορήγηση δόσης και οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επιτύχει ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης κατά την κρίση του ιατρού· δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος να αυξηθεί η Hb πάνω από τον ουδό στόχο με ταυτόχρονη μετάγγιση. Εάν ένας ασθενής χάσει ανταπόκριση (δηλ. ανεξαρτησία από μεταγγίσεις), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης. *β-θαλασσαιμία* Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Reblozyl είναι 1,0 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως μείωση της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC κατά τουλάχιστον ένα τρίτο μετά από ≥ 2 διαδοχικές δόσεις (6 εβδομάδες), στην αρχική δόση των 1,0 mg/kg, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 1,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί πέραν της μέγιστης δόσης των 1,25 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (εφόσον η επιβάρυνση μετάγγισης RBC αυξηθεί και πάλι έπειτα από μια αρχική ανταπόκριση) η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης. *ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία Μείωση δόσης και καθυστέρηση δόσης* Σε περίπτωση αύξησης της Hb > 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων από τη θεραπεία με luspatercept, απουσία μετάγγισης, η δόση του Reblozyl θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης. Εάν η Hb είναι ≥ 11,5 g/dL απουσία μετάγγισης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb είναι ≤ 11,0 g/dL. Εάν υπάρχει επίσης ταυτόχρονη ταχεία αύξηση της Hb (> 2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο πιο κάτω (ελάχιστο 0,8 mg/kg) μετά την καθυστέρηση της δόσης. Η δόση δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από τα 0,8 mg/kg. Οι μειώσεις δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με luspatercept παρέχονται παρακάτω.

Πίνακας 1: Μειώσεις δόσης για ΜΔΣ

Τρέχουσα δόση	Μείωση της δόσης
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Πίνακας 2: Μειώσεις δόσης για β-θαλασσαιμία

Τρέχουσα δόση	Μείωση της δόσης
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου σχετιζόμενες με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8), η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να βελτιωθεί η τοξικότητα ή να επανέλθει στην αρχική τιμή. Μετά από καθυστέρηση δόσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν εκ νέου με την προηγούμενη δόση τους ή με μειωμένη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες για τη μείωση δόσης. *Παραλειφθείσες δόσεις* Σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης της χορήγησης της προγραμματισμένης δόσης, θα πρέπει να χορηγηθεί το Reblozyl στον ασθενή το συντομότερο δυνατό και η δοσολογία να συνεχιστεί σύμφωνα με τη συνταγογράφηση με χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. *Ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια ανταπόκρισης* Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν απώλεια ανταπόκρισης στο Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογηθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες (π.χ. αιμορραγικό συμβάν). Εάν αποκλειστούν τα συνήθη αίτια απώλειας αιματολογικής ανταπόκρισης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης όπως περιγράφεται παραπάνω για την αντίστοιχη ένδειξη θεραπείας. *Διακοπή* Το Reblozyl θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση της επιβάρυνσης μετάγγισης μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν εναλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι* Για το Reblozyl δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη (BIL) > ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή/και αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) < 3 x ULN (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δόσης για ασθενείς με ALT ή AST ≥ 3 x ULN ή ηπατική βλάβη CTCAE Βαθμού ≥ 3 λόγω έλλειψης δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία* Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 90 και ≥ 30 mL/min/1,73 m²). Δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νεφρική λειτουργία σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Reblozyl στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ή σε παιδιατρικούς ασθενείς πλικίας κάτω των 6 μηνών για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Reblozyl στους παιδιατρικούς ασθενείς πλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3. Τρόπος χορήγησης Για υποδόρια χρήση. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα Reblozyl θα πρέπει να εγχέεται υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Ο ακριβής συνολικός όγκος δοσολογίας του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή θα πρέπει να υπολογιστεί και να εξαχθεί αργά από το(α) φιαλίδιο(α) μονήρους δόσης, σε μία σύριγγα. Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 mL. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 mL, ο συνολικός όγκος θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις. Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, πρέπει να χρησιμοποιείται νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται περισσότερες της μίας δόσης από ένα φιαλίδιο. Εάν το διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί μετά την ανασύσταση, θα πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** • Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ιχνηλασιμότητα Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Θρομβοεμβολικά συμβάντα Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά συμβάντα (ΤΕΕ) στο 3,6% (8/223) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Τα αναφερόμενα ΤΕΕ περιελάμβαναν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), θρόμβωση πυλαίας φλέβας, πνευμονική εμβολή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς με ΤΕΕ είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΤΕΕ (π.χ. ιστορικό θρομβοκυττάρωσης ή συγχορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης). Η εμφάνιση ΤΕΕ δεν συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα Hb. Το πιθανό όφελος από τη θεραπεία με luspatercept θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης ΤΕΕ σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία με σπληνεκτομή και άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΤΕΕ. Η θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Αυξημένη αρτηριακή πίεση Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, οι ασθενείς που έλαβαν luspatercept είχαν μέση αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των 5 mmHg από την αρχική τιμή (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση luspatercept. Σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης ή εξάρσεων προϋπάρχουσας υπέρτασης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για υπέρταση σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες. Περιεχόμενο νατρίου Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση χλικονοιοπτικών παραγόντων σιδήρου δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του luspatercept. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική πλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική πλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Reblozyl, πρέπει να γίνει τεστ κυήσεως για γυναίκες σε αναπαραγωγική πλικία. Κύηση Η θεραπεία με το Reblozyl δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν η γυναίκα είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Reblozyl σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Reblozyl αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος, το Reblozyl θα πρέπει να διακοπεί. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν το luspatercept ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το luspatercept ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλαζόντων επιμυών (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω των άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών του luspatercept σε νεογνά/βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της αγωγής με Reblozyl και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία με Reblozyl, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. Γονιμότητα Η επίδραση του luspatercept στη γονιμότητα στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το luspatercept μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Reblozyl μπορεί να έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ικανότητα αντίδρασης κατά την εκτέλεση αυτών των εργασιών μπορεί να επηρεαστεί λόγω κινδύνων κόπωσης, ιλίγγου, ζάλης ή συγκοπής (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να μάθουν τυχόν επιπτώσεις στην ικανότητά τους να οδηγούν και να χρησιμοποιούν μηχανήματα. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα* Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κόπωση, διάρροια, εξασθένιση, ναυτία, ζάλη, οσφυαλγία και κεφαλαλγία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού 3 ή ανώτερου (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) περιελάμβαναν συγκοπή/προσυγκοπή, κόπωση, υπέρταση και εξασθένιση. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) ήταν η ουρολοίμωξη, η οσφυαλγία και η συγκοπή. Εξασθένιση, κόπωση, ζάλη και κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης παρατηρήθηκε στο 2,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercept ήταν κόπωση και κεφαλαλγία. *β-θαλασσαιμία* Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κεφαλαλγία, οστικός πόνος και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν υπερουριχιαμία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν θρομβοεμβολικά συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση πυλαίας φλέβας και πνευμονική εμβολή (βλ. παράγραφο 4.4). Ο οστικός πόνος, η εξασθένιση, η κόπωση, η ζάλη και η κεφαλαλγία εμφανίζόταν συχνότερα κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας-Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας παρατηρήθηκε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspatercept ήταν αρθραλγία, οσφυαλγία, οστικός πόνος και κεφαλαλγία. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Η υψηλότερη συχνότητα για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση που παρατηρήθηκε και αναφέρθηκε στις δύο προεγκριτικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και τον προτιμώμενος όρο. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADR) σε ασθενείς που έλαβαν Reblozyl για ΜΔΣ και β-Θαλασσαιμία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	Συχνές
	ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	Συχνές
	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Συχνές	Πολύ συχνές
	γρίπη	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία*	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υπερουριχιαμία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	συγκοπή/προσυγκοπή	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος/στατικός ίλιγγος	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση[:]	Συχνές	Συχνές
	θρομβοεμβολικά συμβάντα[§]	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αρθραλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
	πόνος στα οστά	Συχνές	Πολύ συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	εξασθένιση	Πολύ συχνές	Συχνές
	αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης[#]	Συχνές	Συχνές

* Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρων, υπερευαισθησία στο φάρμακο, πρήξιμο του προσώπου, περιτοναϊκό οίδημα, οίδημα προσώπου, αγγειοίδημα, πρήξιμο των χειλιών, εξάνθημα από το φάρμακο.

- Η αντίδραση υπέρτασης περιλαμβάνει την ιδιοπαθή υπέρταση, την υπέρταση και την υπερτασική κρίση.

Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης περιλαμβάνουν ερύθημα στο σημείο ένεσης, κνησμό στο σημείο ένεσης, οίδημα στο σημείο ένεσης και εξάνθημα στο σημείο ένεσης.

§ Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Πόνος στα οστά* Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 8,3%) και στο 2,6% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 3,9%). Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept, ο οστικός πόνος ήταν πιο συχνός τους πρώτους 3 μήνες (16,6%) σε σύγκριση με τους μήνες 4-6 (3,7%). Τα περισσότερα συμβάντα (41/44 συμβάντα) ήταν Βαθμού 1-2, με 3 συμβάντα Βαθμού 3. Ένα από τα 44 συμβάντα ήταν σοβαρό και 1 συμβάν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. *Αρθραλγία* Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 19,3% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 11,9%) και στο 5,2% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 11,8%). Στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept, η αρθραλγία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,9%). *Υπέρταση* Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspatercept είχαν μέση αύξηση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση των 5 mmHg από την αρχική τιμή που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η υπέρταση αναφέρθηκε στο 8,5% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 9,2%) και στο 8,1% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (εικονικό φάρμακο 2,8%). Βλ. παράγραφο 4.4. Σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 για 5 ασθενείς (3,3%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercept και για 3 ασθενείς (3,9%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 σε 4 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (0,0% εικονικό φάρμακο). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης. Βλ. παράγραφο 4.4. *Υπερευαισθησία* Οι αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος των βλεφάρων, της υπερευαισθησίας στο φάρμακο, του πρηξίματος προσώπου, του περιτοναϊκού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου, αγγειοοιδήματος, του πρηξίματος των χειλιών, του εξανθήματος λόγω φαρμάκου) αναφέρθηκαν στο 4,6% των ασθενών με ΜΔΣ (2,6% εικονικό φάρμακο) και στο 4,5% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept (1,8% εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1/2. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatercept, η υπερευαισθησία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (0,4%). *Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης* Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος στο σημείο ένεσης, κνησμού στο σημείο ένεσης, οιδήματος στο σημείο ένεσης και εξανθήματος στο σημείο ένεσης) αναφέρθηκαν στο 3,9% των ατόμων με ΜΔΣ (εικονικό φάρμακο 0,0%) και στο 2,2% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspatercept (εικονικό φάρμακο 1,8%). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή. *Θρομβοεμβολικά συμβάντα* Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της θρόμβωσης πυλαίας φλέβας, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της πνευμονικής εμβολής) παρατηρήθηκαν στο 3,6% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspatercept (εικονικό φάρμακο 0,9%). Όλα τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα ΤΕΕ ανάμεσα στα σκέλη του luspatercept και του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΜΔΣ. Βλ. παράγραφο 4.4. *Ανοσογονικότητα* Σε κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ, μια ανάλυση 260 ασθενών με ΜΔΣ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatercept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων anti-luspatercept έδειξε ότι 23 (8,8%) ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκαν θετικοί για αναδυόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα anti-luspatercept, συμπεριλαμβανομένων 9 (3,5%) ασθενών με ΜΔΣ που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspatercept. Σε κλινικές μελέτες για τη β-θαλασσαιμία, μία ανάλυση 284 ασθενών με β-θαλασσαιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatercept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων anti-luspatercept έδειξε ότι 4 (1,4%) ασθενείς με -θαλασσαιμία βρέθηκαν θετικοί για αναδυόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα anti-luspatercept, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,7%) ασθενών με β-θαλασσαιμία που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά luspatercept. Η συγκέντρωση luspatercept στον ορό έτεινε να μειωθεί παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με αντισώματα anti-luspatercept. Δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στις αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας ή τις αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και την παρουσία αντισωμάτων anti-luspatercept. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε λεπτομέρειες παρακάτω).

Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Η υπερδοσολογία με το luspatercept μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών της Hb πάνω από το επιθυμητό επίπεδο. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με luspatercept θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb να είναι ≤ 11 g/dL. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικά σκευάσματα, άλλα αντιαναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA06. Μηχανισμός δράσης Το luspatercept, ένας παράγοντας ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπερ-οικογένειας μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Με δέσμευση σε συγκεκριμένους ενδογενείς συνδέτες (π.χ. GDF-11, ακτιβίνη B), το luspatercept αναστέλλει τη σήμανση Smad2/3, με αποτέλεσμα την ερυθροειδή ωρίμανση μέσω της διαφοροποίησης των ερυθροειδών πορδοράμων (νορμοβλαστών) τελικού σταδίου στον μυελό των οστών. Η σήμανση Smad2/3 είναι μη φυσιολογικά υψηλή σε μοντέλα νόσου που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση, δηλαδή ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, και στον μυελό των οστών των ασθενών με ΜΔΣ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα* Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη Φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο MEDALIST (ACE-536-MDS-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (≥ 2 μονάδες/8 εβδομάδες) λόγω ΜΔΣ πολύ-χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με βάση το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (IPSS-R) οι οποίοι έχουν δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (≥ 15%). Οι ασθενείς χρειαζόταν είτε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) με ανεπαρκή ανταπόκριση, να μην είναι επιλέξιμοι για ESA (που έχει προσδιοριστεί ότι είναι απίθανο να ανταποκριθούν στη θεραπεία ESA με ερυθροποιητίνη ορού (EPO) > 200 U/L) ή να έχουν δυσανεξία στη θεραπεία ESA. Ασθενείς με διαγραφή 5q (del5q) ΜΔΣ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24 εβδομάδες, κατόπιν συνέχισαν τη θεραπεία εάν είχαν επιδείξει κλινικό όφελος και απουσία εξέλιξης της νόσου. Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία. Συνολικά 229 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspatercept 1,0 mg/kg (n=153) ή εικονικό φάρμακο (n=76) κάθε 3 εβδομάδες. Συνολικά 128 (83,7%) και 68 (89,5%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 78 (51%) και 12 (15,8%) ασθενείς που λάμβαναν luspatercept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,75 mg/kg. Η δόση θα μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC), η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικοποιοπικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά αναφοράς σε ασθενείς με ΜΔΣ με <5% βλάστες μυελού στη μελέτη ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία[a] (έτη)		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
<64 ετών	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ετών	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Φύλο, n (%)		
Άνδρας	94 (61,4)	50 (65,8)
Γυναίκα	59 (38,6)	26 (34,2)
Φυλή, n (%)		
Μαύρη	1 (0,7)	0 (0,0)
Λευκή	107 (69,9)	51 (67,1)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	44 (28,8)	24 (31,6)
Άλλα	1 (0,7)	1 (1,3)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατηγορίες EPO σε ορό (U/L)[β], n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 έως 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Λείπει	1 (0,7)	0
Φερριτίνη ορού (μg/L)		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Κατηγορία κινδύνου κατάταξης IPSS-R, n (%)		
Πολύ χαμηλή	18 (11,8)	6 (7,9)
Χαμηλή	109 (71,2)	57 (75,0)
Ενδιάμεση	25 (16,3)	13 (17,1)
Άλλα	1 (0,7)	0
Επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς/ 8 εβδομάδες[γ], n (%)		
≥ 6 μονάδες	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 και < 8 μονάδες	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 και < 12 μονάδες	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 μονάδες	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 μονάδες	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 και < 6 μονάδες	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 μονάδες	46 (30,1)	20 (26,3)
Αιμοσφαιρίνη[δ] (g/dL)		
Μέση (ελάχ, μέγ)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Μεταλλαγμένο	149 (92,2)	65 (85,5)
Μη μεταλλαγμένο	12 (7,8)	10 (13,2)
Λείπει	0	1 (1,3)

EPO=ερυθροποιητίνη. IPSS-R=Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο

[a] Ο χρόνος από την αρχική διάγνωση ΜΔΣ ορίστηκε ως ο αριθμός των ετών από την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης έως την ημερομηνία της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

[β] Η EPO αναφοράς ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή της EPO μέσα σε 35 ημέρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης.

[γ] Συλλέχθηκε κατά τις 16 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

[δ] Ως αιμοσφαιρίνη αναφοράς ορίστηκε η τελευταία τιμή που μετρήθηκε κατά ή πριν από την ημερομηνία της πρώτης δόσης του υπό έρευνα προϊόντος (ΥΕΠ). Μετά την εφαρμογή του κανόνα 14/3 ημερών, η Hb αναφοράς ορίστηκε ως η χαμηλότερη τιμή της Hb που παρουσιάστηκε εντός 35 ημερών κατά ή πριν από την πρώτη δόση του ΥΕΠ.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
• **RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδα 1-24)**		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)[α]	5,065 (2,278, 11,259)	
τιμή p[α]	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία		
• **RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24)**		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	20,00 (10.92, 29,08)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)[α]	5,071 (2,002, 12,844)	
τιμή p[α]	0,0002	
• **RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48)**		
Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)[β]	51 (33,3)	9 (11,8)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)[α]	4,045 (1,827, 8,956)	
τιμή p[α]	0,0003	
Συχνότητα συμβάντος μετάγγισης[γ]		
• **Εβδομάδες 1-24**		
Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,68 (0,58, 0,80)	
• **Εβδομάδες 25-48**		
Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC Μονάδες μετάγγισης[γ]		
• **Εβδομάδες 1-24**		
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες		
Διάμεση LS (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
ΔΕ 95% για διάμεση LS	6,0, 8,3	11,1, 14,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου)	-5,6 (1,01)	
ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-7,6, -3,6	

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	18,9(0,93) 17,1, 20,8	23,7(1,32) 21,1, 26,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• **Εβδομάδες 25-48** Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ≥6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-3,3(1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις RBC, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

[α] Εξέταση Cochran-Mantel-Haenszel που διαστρωματώνεται βάσει της μέσης επιβάρυνσης μετάγγισης αναφοράς (≥ 6 μονάδες *έναντι* < 6 μονάδων ανά 8 εβδομάδες) και βαθμολογία IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλή ή χαμηλή *έναντι* ενδιάμεσης).

[β] Μετά από την επίσκεψη αξιολόγησης της νόσου την Εβδομάδα 25, οι ασθενείς που δεν αποκόμιζαν πλέον όφελος, διέκοψαν την αγωγή, ορισμένοι ασθενείς με εικονικό φάρμακο συνεισέφεραν δεδομένα προς αξιολόγηση σε επόμενο χρονικό σημείο σε σύγκριση με το luspatercept (n=12 έναντι n=78, αντίστοιχα).

[γ] Εκ των υστέρων ανάλυση χρησιμοποιώντας καταλογισμό αναφοράς.

Ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα υπέρ του luspatercept έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες που αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανεξαρτησία από μετάγγιση ≥ 12 εβδομάδες (κατά την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 24), περιλαμβανομένων ασθενών με υψηλό επίπεδο αναφοράς ενδογενούς EPO (200-500 U/L) (23,3% *έναντι* 0%, ερευνητική ανάλυση). Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ομάδα με επιβάρυνση μετάγγισης ≥ 8 μονάδες/8 εβδομάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης > 12 μονάδων/8 εβδομάδες *Ερευνητικά ευρήματα*

Πίνακας 6. Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
mHI-E[α]		
• **Εβδομάδες 1-24** Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(ΔΕ 95%)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Μείωση μεταγγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης ≥ 1,5 g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• **Εβδομάδες 1-48** Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(ΔΕ 95%)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Μείωση μεταγγίσεων RBC 4 μονάδων/8 εβδομάδες, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης ≥ 1,5 g/dL για 8 εβδομάδες, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού με καταλογισμό από την τιμή αναφοράς (πληθυσμός ITT)		
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς της μέσης φερριτίνης ορού υπολογιζόμενης ως μέσου όρου από την Εβδομάδα 9 έως την Εβδομάδα 24 (μg/L)[β] Διάμεση LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
ΔΕ 95% για διάμεση LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Σύγκριση θεραπείας (Luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου)[γ]		
Μέση διαφορά LS (SE)	-180,1 (65,81)	
ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-309,8, -50,4	

[α] mHI-E = τροποποιημένη αιματολογική βελτίωση - ερυθροειδής. Το ποσοστό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια HI-E σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) του 2006 διατηρήθηκε για μια περίοδο 56 διαδοχικών ημερών κατά τη διάρκεια της ενδεδειγμένης περιόδου θεραπείας. Για τους ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς ≥ 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μείωση στη μετάγγιση RBC τουλάχιστον 4 μονάδων/8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς < 4 μονάδων/8 εβδομάδες, το mHI-E ορίστηκε ως μέση αύξηση της Hb ≥ 1,5 g/dL για 8 εβδομάδες απουσία των μεταγγίσεων RBC.

[β] Εάν κάποιος ασθενής δεν διαθέτει τιμή φερριτίνης ορού εντός του προκαθορισμένου διαστήματος μετά την αρχική αξιολόγηση, η φεριτίνη ορού υπολογίζεται από την τιμή αναφοράς.

[γ] Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης για τη σύγκριση της θεραπευτικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων (συμπεριλαμβανομένης της ονομαστικής τιμής p), χρησιμοποιώντας τη μεταβολή της φερριτίνης ορού ως την εξαρτώμενη μεταβλητή, τη θεραπευτική ομάδα (2 επίπεδα) ως παράγοντα και την τιμή αναφοράς φερριτίνης ορού ως συμμεταβλητή, με διαστρωμάτωση ανά μέση απαίτηση αναφοράς μετάγγισης RBC (≥ 6 μονάδες έναντι < 6 μονάδων RBC ανά 8 εβδομάδες) και IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλού ή χαμηλού έναντι ενδιάμεσου κινδύνου). Η διάμεση διάρκεια της μεγαλύτερης περιόδου που είναι ανεξάρτητη από μετάγγιση με RBC (RBC-TI) μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο σκέλος θεραπείας με luspatercept, ήταν 30,6 εβδομάδες. Το 62,1% (36/58) των ατόμων που αποκρίθηκαν στο luspatercept οι οποίοι πέτυχαν RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες από την Εβδομάδα 1-24 είχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια RBC-TI τη στιγμή της ανάλυσης. *β-θαλασσαιμία* Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatercept αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με β-θαλασσαιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (6-20 μονάδες RBC/24 εβδομάδες) χωρίς περίοδο ελεύθερη μεταγγίσεων > 35 ημερών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι ασθενείς και στο σκέλος του luspatercept και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 48 και έως 96 εβδομάδες. Μετά την άρση τυφλοποίησης, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο μπόρεσαν να περάσουν στο luspatercept. Συνολικά 336 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspatercept 1,0 mg/kg (n=224) ή εικονικό φάρμακο (n=112) κάθε 3 εβδομάδες. Επιτρέπεται τιτλοποίηση δόσης έως 1,25 mg/kg. Η δόση μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν BSC, η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικοποιητικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη S/β-θαλασσαιμία ή άλφα (α)-θαλασσαιμία ή που έπασχαν από βλάβη μείζονος οργάνου (ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο, πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια). Ασθενείς με πρόσφατη DVT ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη χρήση αγωγής με ESA, ανοσοκατασταλτικά ή υδροξυουρία αποκλείστηκαν επίσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά αναφοράς σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία (έτη) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%) ≤ 32 > 32 έως ≤ 50 > 50	129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Φύλο, n (%) Άνδρας Γυναίκα	92 (41,1) 132 (58,9)	49 (43,8) 63 (56,3)
Φυλή, n (%) Ασιατική Μαύρη Λευκή Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται Άλλα	81 (36,2) 1 (0,4) 122 (54,5) 5 (2,2) 15 (6,7)	36 (32,1) 0 60 (53,6) 5 (4,5) 11 (9,8)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Κατώφλι Hb προ μετάγγισης[α], περίοδος προσαρμογής 12 εβδομάδων (g/dL) Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς 12 εβδομάδες Διάμεση (ελάχ., μέγ.) (μονάδες/12 εβδομάδες) (Εβδομάδα -12 έως Ημέρα 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Ομαδοποίηση γονιδιακής μετάλλαξης β-θαλασσαιμίας, n (%) β0/β0 Μη β0/β0 Λείπει[β]	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

[α] Ως κατώφλι 12 εβδομάδων προ μετάγγισης ορίστηκε η διάμεση όλων των τεκμηριωμένων τιμών Hb προ μεταγγίσεων για έναν ασθενή κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων πριν από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

[β] Η κατηγορία «Λείπει» περιλαμβάνει ασθενείς στον πληθυσμό που δεν είχαν αποτέλεσμα για την παράμετρο που παρατίθεται.

Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Πρωτεύον τελικό σημείο – **Εβδομάδες 13-24**	48 (21,4)	5 (4,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	17,0 (10,4, 23,6)	
Τιμή p[β]	< 0,0001	
Εβδομάδες 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	16,1 (9,8, 22,3)	
Τιμή p[β]	< 0,0001	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες σε σύγκριση με το διάστημα των 12 εβδομάδων πριν τη θεραπεία		
Εβδομάδες 13-24	17 (7,6)	2 (1,8)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	5,8 (1,6, 10,1)	
Τιμή p[β]	0,0303	
Εβδομάδες 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	9,4 (5,0, 13,7)	
Τιμή p[β]	0,0017	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

[α] Η διαφορά στις αναλογίες (luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ.

[β] Τιμή p από την εξέταση Cochran Mantel-Haenszel που διαστρωματώνεται ανά γεωγραφική περιοχή.

Ερευνητικά ευρήματα

Πίνακας 9. Ερευνητικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιεσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	158 (70,5)	33 (29,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	41,1 (30,7, 51,4)	
Οποιεσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	92 (41,1)	3 (2,7)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	38,4 (31,3, 45,5)	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιεσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	90 (40,2)	7 (6,3)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	33,9 (26,1, 41,8)	
Οποιεσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	37 (16,5)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)[α]	15,6 (10,5, 20,8)	
Μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης (μονάδες RBC/48 εβδομάδες)		
Εβδομάδες 1 έως Εβδομάδα 48 Διάμεση LS	-4,67	+1.16
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ)[β]	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Εβδομάδες 49 έως Εβδομάδα 96 Διάμεση LS	-5,66	+2.19
Μέση διαφορά LS (luspatercept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ)[β]	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

[α] Η διαφορά στις αναλογίες (luspatercept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την

ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ.

[β] Οι εκτιμήσεις βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA με τις γεωγραφικές περιοχές και την επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ως συμμεταβλητές

Μείωση των μέσων επιπέδων φερριτίνης στον ορό παρατηρήθηκε από την τιμή αναφοράς στο σκέλος του luspatercept σε σύγκριση με την αύξηση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 (-233,51 μg/L *έναντι* +114,28 μg/L που οδήγησε σε διαφορά στη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων της θεραπείας κατά -347,8 μg/L (95% ΔΕ: -516,95, -178,65). Το 80,4% (127/158) των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο luspatercept και πέτυχαν τουλάχιστον 33% μείωση της επιβάρυνσης μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε διαστήματος 12 διαδοχικών εβδομάδων πέτυχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια ανταπόκρισης τη στιγμή της ανάλυσης. Παιδιατρικός πληθυσμός *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). *β-θαλασσαιμία* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 6 μηνών με β-θαλασσαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Απορρόφηση Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, το luspatercept απορροφάται βραδέως μετά την υποδόρια χορήγηση, με το C_{max} σε ορό που παρατηρείται συχνά, περίπου 7 ημέρες μετά τη δόση σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) του πληθυσμού υποδηλώνει ότι η απορρόφηση του luspatercept στην κυκλοφορία είναι γραμμική στο εύρος των δόσεων που μελετώνται και η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θέση της υποδόριας ένεσης (άνω βραχίονας, μηρός ή κοιλιακή χώρα). Η διατομική μεταβλητότητα της AUC ήταν περίπου 38% σε ασθενείς με ΜΔΣ και 36% σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Κατανομή Στις συνιστώμενες δόσεις, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 9,68 L για ασθενείς με ΜΔΣ και 7,08 L για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Ο μικρός όγκος κατανομής υποδεικνύει ότι το luspatercept περιορίζεται κυρίως σε εξωκυτταρικά υγρά, που συνάδουν με τη μεγάλη μοριακή μάζα του. Βιομετασχηματισμός Το luspatercept αναμένεται να καταβολιστεί σε αμινοξέα με γενική διαδικασία αποικοδόμησης πρωτεϊνών. Αποβολή Το luspatercept δεν αναμένεται να εκκρίνεται στα ούρα λόγω της μεγάλης μοριακής της μάζας που είναι πάνω από το όριο αποκλεισμού μεγέθους σπειραματικής διήθησης. Στις συνιστώμενες δόσεις, η μέση φαινομενική ολική κάθαρση ήταν 0,516 L/ημέρα για ασθενείς με ΜΔΣ και 0,437 L/ημέρα για β-θαλασσαιμία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό ήταν περίπου 13 ημέρες για τους ασθενείς με ΜΔΣ και 11 ημέρες για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα Η αύξηση της C_{max} του luspatercept και της AUC στον ορό είναι περίπου ανάλογη με τις αυξήσεις της δόσης από 0,125 σε 1,75 mg/kg. Η κάθαρση του luspatercept ήταν ανεξάρτητη από τη δόση ή τον χρόνο. Όταν χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες, η συγκέντρωση του luspatercept στον ορό φθάνει στη σταθερή κατάσταση μετά από 3 δόσεις, με αναλογία συσσώρευσης περίπου 1,5. Ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης Σε ασθενείς που έλαβαν < 4 μονάδες μετάγγισης RBC εντός 8 εβδομάδων πριν από τη μελέτη, η Hb αυξήθηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και η αύξηση συσχετίστηκε με τον χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η C_{max} του luspatercept. Η μεγαλύτερη μέση αύξηση της Hb παρατηρήθηκε μετά την πρώτη δόση, ενώ παρατηρήθηκαν επιπλέον μικρότερες αυξήσεις μετά από επακόλουθες δόσεις. Τα επίπεδα της Hb επανήλθαν στην τιμή έναρξης περίπου 6 έως 8 εβδομάδες από την τελευταία δόση (0,6 έως 1,75 mg/kg). Η αύξηση της έκθεσης του luspatercept (AUC) στον ορό συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση Hb σε ασθενείς με ΜΔΣ ή β-θαλασσαιμία. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι* Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς ηλικιακού εύρους από 18 έως 95 ετών, με μέση ηλικία τα 72 έτη για τους ασθενείς με ΜΔΣ και τα 32 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην AUC ή την κάθαρση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων (< 65, 65-74 και ≥ 75 ετών για τους ασθενείς με ΜΔΣ, 18-23, 24-31, 32-41 και 42-66 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (BIL, ALT και AST ≤ ULN, N = 207), ήπια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1 – 1,5 x ULN και ALT ή AST > ULN, N = 160), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1,5 – 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 138), ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 40) όπως ορίζεται από τα κριτήρια περί ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις των κατηγοριών ηπατικής λειτουργίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST, μέχρι 3 x ULN) και αυξημένα συνολικά BIL (4 – 246 μmol/L) στην κάθαρση του luspatercept. Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC σε ομάδες ηπατικής λειτουργίας. Τα ΦΚ δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST) ≥ 3 x ULN. *Νεφρική δυσλειτουργία* Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2, N = 315), ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως 89 mL/min/1,73 m^2, N = 171) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m^2, N = 59). Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC, σε ομάδες νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Άλλοι εγγενείς παράγοντες Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά πληθυσμού δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC του luspatercept ή στην κάθαρση: φύλο και φυλή (Ασιατική *έναντι* Λευκής).-Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του luspatercept: επίπεδο ερυθροποιητίνης στον ορό, επιβάρυνση μετάγγισης RBC, δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ΜΔΣ, προσδιορισμός γονότυπου β-θαλασσαιμίας (β0/β0 *έναντι* μη-β0/β0) και σπληνεκτομή. Ο όγκος κατανομής και κάθαρσης του luspatercept αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τοξικότητα μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης Μετά από επανειλημμένη χορήγηση του luspatercept σε επιμύες, οι τοξικότητες περιελάμβαναν: μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, συμφόρηση, νέκρωση ή/και εναπόθεση των επινεφριδίων, πνατοκυτταρική διαδικασία ανηματισμού κενοτοπίων και νέκρωση, ενανθράκωση του αδενικού στομάχου και μειωμένα βάρη καρδιάς και πνευμόνων χωρίς σχετικά ιστολογικά ευρήματα. Σε αρκετές μελέτες σε επιμύες και κουνέλια σημειώθηκε κλινική παρατήρηση πρησμένων οπίσθιων άκρων/ποδιών (συμπεριλαμβανομένων των μελετών νεανικής και αναπαραγωγικής τοξικότητας). Σε έναν νεαρό επιμύ, αυτό συσχετίστηκε ιστοπαθολογικά με σχηματισμό νέου οστού, ίνωση και φλεγμονή. Η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε και σε πιθήκους. Πρόσθετες τοξικότητες σε πιθήκους περιελάμβαναν: αγγειακό εκφυλισμό και φλεγμονώδεις διηθήσεις στο χοριοειδές πλέγμα. Στη μελέτη τοξικότητας 6 μηνών, τη μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας σε πιθήκους, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 0,3 mg/kg (0,3 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Δεν εντοπίστηκε NOAEL σε επιμύες και το χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) στην 3-μηνιαία μελέτη επιμυών ήταν 1 mg/kg (0,9 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ούτε καρκινογένεσης ούτε μεταλλαξιγένεσης με το luspatercept. Αιματολογικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 44 επίμυες που εξετάστηκαν στην ομάδα υψηλότερης δόσης (10 mg/kg) στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας. Η εμφάνιση αυτών των όγκων σε νεαρά ζώα είναι ασυνήθιστη και δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση τους με τη θεραπεία με luspatercept. Στη δόση των 10 mg/kg, στην οποία παρατηρήθηκαν όγκοι, η έκθεση αποτελεί πολλαπλάσιο της έκθεσης περίπου 4 φορές επί της εκτιμώμενης έκθεσης σε κλινική δόση 1,75 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες πολλαπλασιαστικές ή προ-νεοπλασματικές αλλοιώσεις που να αποδίδονται στο luspatercept σε οποιοδήποτε είδος, σε άλλες μη κλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν με το luspatercept, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης 6 μηνών σε πιθήκους. Γονιμότητα Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επιμύες, η χορήγηση luspatercept σε θηλυκά, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση, μείωσε τον μέσο αριθμό των ωχρών σωματίων, των εμφυτευμάτων και των βιώσιμων εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια αποτελέσματα όταν η έκθεση σε ζώα ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα σε θηλυκούς επιμύες ήταν αναστρέψιμες μετά από μια περίοδο αποδρομής 14 εβδομάδων. Η χορήγηση του luspatercept σε αρσενικούς επιμύες, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα ή στην ικανότητά τους να ζευγαρώνουν και να παράγουν βιώσιμα έμβρυα. Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε αρσενικούς επίμυες απέδωσε έκθεση περίπου 7 φορές την κλινική έκθεση. Εμβρυϊκή ανάπτυξη (EFD) Διεξήχθησαν τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (μελέτες εύρεσης εύρους και οριστικές μελέτες) σε εγκύους επιμύες και κουνέλια. Στις οριστικές μελέτες χορηγήθηκαν δόσεις έως 30 mg/kg ή 40 mg/kg κάθε εβδομάδα, δύο φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Το luspatercept ήταν ένας επιλεκτικός παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας (το φράγμα δεν επηρεάστηκε, το έμβρυο επηρεάστηκε) στον επιμύ και ένας παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας της μητέρας και του εμβρύου (επηρεάστηκε και η μητέρα και το έμβρυο) στο κουνέλι. Παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις και στα δύο είδη και συμπεριλάμβαναν μειώσεις στον αριθμό των ζώντων εμβρύων και στα σωματικά βάρη του εμβρύου, αυξήσεις στις απορροφήσεις, στις απώλειες μετά την εμφύτευση και στις σκελετικές μεταβολές και στα έμβρυα των κουνελιών, παραμορφώσεις στα πλευρά και τους σπονδύλους. Και στα δύο είδη, οι επιδράσεις του luspatercept παρατηρήθηκαν στις μελέτες EFD στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, στα 5 mg/kg, που αντιστοιχεί σε εκτιμώμενη έκθεση σε επιμύες και κουνέλια περίπου 2,7 και 5,5 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα, από την εκτιμώμενη κλινική έκθεση. Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη Σε μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης, με επίπεδα δόσης 3, 10 ή 30 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες από την ημέρα της κύησης (GD) 6 έως τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 20, τα ανεπιθύμητα ευρήματα σε όλες τις δόσεις αποτελούνταν από χαμηλότερα από F_1 σωματικά βάρη των νεογνών και στα δύο φύλα κατά τη γέννηση, καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας και μετά τον απογαλακτισμό (PND 28), τα κατώτερα σωματικά βάρη κατά την πρώιμη περίοδο προ του ζευγαρώματος (Εβδομάδα 1 και 2) στα θηλυκά F_1 (ανεπιθύμητα μόνο στα 30 mg/kg/δόση) και τα κατώτερα σωματικά βάρη στα αρσενικά F_1 κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν από το ζευγάρωμα, της σύζευξης και μετά το ζευγάρωμα, και μικροσκοπικά νεφρολογικά ευρήματα στα νεογνά F_1. Επιπλέον, τα μη ανεπιθύμητα ευρήματα περιελάμβαναν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση του αρσενικού στα 10 και 30 mg/kg/δόση. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τα ανεπιθύμητα νεφρολογικά ευρήματα, στη γενιά F_1, απέκλεισε τον προσδιορισμό ενός NOAEL για τη γενική και αναπτυξιακή τοξικότητα του F_1. Ωστόσο, δεν υπήρξε κάποια επίδραση στους δείκτες συμπεριφοράς, στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης σε οποιοδήποτε φύλο, συνεπώς το NOAEL για εκτιμήσεις συμπεριφοράς, γονιμότητας και αναπαραγωγικής λειτουργίας στα ζώα F_1 θεωρήθηκε η 30 mg/kg/δόση. Το luspatercept μεταφέρεται μέσω του πλακούντα των εγκύων επιμυών και κουνελιών και εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επιμυών. Νεφρική τοξικότητα Σε μία μελέτη σε νεαρούς επιμύες, το luspatercept χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 μέχρι τη PND 91 στα 0, 1, 3 ή 10 mg/kg. Πολλά από τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ενήλικες επιμύες επαναλήφθηκαν στους νεαρούς επιμύες. Αυτά τα ευρήματα περιλάμβαναν σπειραματονεφρίτιδα στους νεφρούς, αιμορραγία/συμφόρηση, νέκρωση και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ενανθράκωση του βλεννογόνου στο στομάχι, χαμηλότερα βάρη καρδιάς και πρησμένα οπίσθια άκρα/πόδια. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το luspatercept, που είναι μοναδικά για τους νεαρούς επιμύες, περιλάμβαναν τη σωληνοειδή ατροφία/υποπλασία του εσωτερικού μυελού των νεφρών, καθυστερήσεις στη μέση ηλικία της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά, επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση (χαμηλότεροι δείκτες ζευγαρώματος) και τις μη ανεπιθύμητες μειώσεις στην οστική πυκνότητα μετάλλων τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς επιμύες. Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση παρατηρήθηκαν μετά από περίοδο αποδρομής άνω των 3 μηνών, γεγονός που υποδηλώνει μόνιμο αποτέλεσμα. Παρότι δεν εξετάστηκε η αναστρεψιμότητα της σωληνοειδούς ατροφίας/υποπλασίας, τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν επίσης μη αναστρέψιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς και το αναπαραγωγικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης και εμφανίστηκαν στη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε και, συνεπώς, δεν τεκμηριώθηκε NOAEL. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αιματολογικές κακοήθειες σε 3 από τους 44 επίμυες που εξετάστηκαν στην υψηλότερη δοσολογική ομάδα (10 mg/kg). Όλα αυτά τα ευρήματα θεωρούνται πιθανοί κίνδυνοι για τους παιδιατρικούς ασθενείς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), Νάτριο κιτρικό (E331), Πολυσορβικό 80, Σακχαρόζη, Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH) **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Μη ανοιγμένο φιαλίδιο 3 χρόνια. Μετά την ανασύσταση Όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη, έχει επιδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 25°C) ή έως και 24 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2ºC – 8ºC) Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα 3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο. Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα 3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα από αλουμίνιο με πορτοκαλί αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο. Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το Reblozyl πρέπει να ανασυσταθεί ελαφρώς πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική ανακίνηση. Ανασύσταση του προϊόντος Το Reblozyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Κατά την ανασύσταση του Reblozyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον ύδωρ για ενέσιμα (WFI). Θα πρέπει να ανασυσταθεί ο κατάλληλος αριθμός φιαλιδίων του Reblozyl για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση. Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δοσολογίας. Για την ανασύσταση θα πρέπει να ακολουθήσετε τα παρακάτω βήματα: 1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι. 2. Reblozyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Προσθέστε 0,68 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 25 mg θα παράσχει τουλάχιστον 0,5 mL των 50 mg/mL luspatercept. Reblozyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Προσθέστε 1,6 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 75 mg θα παράσχει τουλάχιστον 1,5 mL των 50 mg/mL luspatercept. 3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση. 4. Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα. 5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη. 6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε ανεστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην κατακόρυφη θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα. 7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου. 8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Reblozyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια. 9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ. παράγραφο 6.3 για τις συνθήκες φύλαξης. Κάθε ακρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Celgene Europe B.V., Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht , Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/20/1452/001. EU/1/20/1452/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 06/2020 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

imbruvica®
(ibrutinib) capsules

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Σκληρό καψάκιο (καψάκιο). Λευκό αδιαφανές, σκληρό καψάκιο 22 mm σε μήκος, το οποίο φέρει την ένδειξη «ibr 140 mg» με μαύρο μελάνι. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ). Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με obinutuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειο-ανοσοθεραπεία. Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με rituximab ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με WM. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Σχετιζόμενα με αιμορραγία συμβάντα: Έχουν υπάρξει αναφορές συμβάντων αιμορραγίας σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει θεραπεία με IMBRUVICA, τόσο με όσο και χωρίς θρομβοπενία. Σε αυτές περιλαμβάνονται ήσσονα συμβάντα αιμορραγίας, όπως μώλωπας, επίσταξη και πετέχειες, και μείζονα συμβάντα αιμορραγίας, μερικά θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικής αιμορραγίας, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αιματουρίας. Η βαρφαρίνη ή οι άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το IMBRUVICA. Η χρήση είτε αντιπηκτικών είτε φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες) ταυτόχρονα με το IMBRUVICA αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Ψηλότερος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία παρατηρήθηκε με τα αντιπηκτικά παρά με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής ή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας όταν συγχορηγούνται με το IMBRUVICA. Παρακολουθήστε για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας. Συμπληρώματα διατροφής όπως ιχθυέλαιο και σκευάσματα βιταμίνης Ε θα πρέπει να αποφεύγονται. Το IMBRUVICA θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ο μηχανισμός των σχετιζόμενων με αιμορραγία συμβάντων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική προδιάθεση δεν έχουν μελετηθεί. Λευκόσταση: Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκόστασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ο υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία (> 400.000/mcl) ενδέχεται να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Χορηγήστε υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και/ή της κυτταρομειωτικής αγωγής, ως ενδείκνυται. Λοιμώξεις: Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με νοσηλεία και θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς με θανατηφόρες λοιμώξεις είχαν, επίσης, ουδετεροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πυρετό, ουδετεροπενία και λοιμώξεις και θα πρέπει να τους χορηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ως ενδείκνυται. Εξετάστε το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές, σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Ασπεργίλλωσης, Κρυπτοκοκκίωσης και λοιμώξεων από *Pneumocystis jirovecі*, μετά τη χρήση του ibrutinib. Αναφερθέντα περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρες εκβάσεις. Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του ibrutinib στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχορηγούμενης ανοσοκαταστολτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών αξιολογήσεων. Κυτταροπενίες: Ορεικόλμενες στη θεραπεία κυτταροπενίες 3ου ή 4ου βαθμού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Παρακολουθείτε το πλήρες αιμοδιάγραμμα σε μηνιαία βάση. Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD): Σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMBRUVICA, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για πιθανή ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων ενδεικτικών για ILD. Αν αναπτυχθούν συμπτώματα, διακόψτε το IMBRUVICA και αντιμετωπίστε κατάλληλα τη διάμεση πνευμονοπάθεια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με IMBRUVICA και ακολουθείστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης. Καρδιακή αρρυθμία: Κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός και περιπτώσεις κοιλιακής ταχυαρρυθμίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής και κολπικού πτερυγισμού ειδικά σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, υπέρταση, οξείες λοιμώξεις και προηγούμενο ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Παρακολουθείτε κλινικά κατά διαστήματα όλους τους ασθενείς για καρδιακή αρρυθμία. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αρρυθμίας ή νέα εμφάνιση δύσπνοιας, ζάλη ή λιποθυμία θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά και, εάν ενδείκνυται, να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και / ή συμπτώματα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, το IMBRUVICA θα πρέπει προσωρινά να διακόπεται και να διενεργείται μία λεπτομερής αξιολόγηση κλινικού οφέλους/κινδύνου πριν την πιθανή επανέναρξη της θεραπείας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, η οποία χρήζει αντιπηκτικής θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστούν οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στο IMBRUVICA. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή υπό θεραπεία με IMBRUVICA, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτενής εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και όπου οι εναλλακτικές στο IMBRUVICA δεν είναι κατάλληλες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυστηρά ελεγχόμενης θεραπείας με αντιπηκτικά. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια: Με τη χρήση ιμποτινίμης έχουν αναφερθεί περιστατικά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενίοτε θανατηφόρων, με ή χωρίς συνοδό κολπική μαρμαρυγή και/ή υπέρταση. Η λανθάνουσα περίοδος από την έναρξη της θεραπείας με ιμποτινίμη έως την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος είχε στις περισσότερες περιπτώσεις διάρκεια αρκετών μηνών (μεγαλύτερη του 1 μήνα στο 78% των περιπτώσεων και μεγαλύτερη των 6 μηνών στο 44% των περιπτώσεων), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των ασθενών (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Καρδιακή αρρυθμία και Υπέρταση και παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Σύνδρομο λύσης όγκου: Σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου είναι εκείνοι με υψηλό φορτίο όγκου πριν τη θεραπεία. Παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς και λάβετε τις κατάλληλες προφυλάξεις. Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα σύγκρισης σε συγκεντρωτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Ιική επανενεργοποίηση: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων με θανατηφόρο κατάληξη, σε ασθενείς που λαμβάνουν IMBRUVICA. Θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για την κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) πριν την έναρξης της θεραπείας με IMBRUVICA. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη από HBV, συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ιατρού με εξειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Εάν οι ασθενείς έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα Β, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα πριν την έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση και διαχείριση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β. Υπέρταση: Έχει παρουσιαστεί υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Παρακολουθήστε τακτικά την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και ξεκινήστε ή προσαρμόστε την αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, ως ενδείκνυται. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου: Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο IMBRUVICA και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχορήγηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει σαφώς τους δυνητικούς κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από το IMBRUVICA, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A4. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία έλλειψης αποτελεσματικότητας στο IMBRUVICA. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιάτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.200 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε τρεις κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε έξι τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg μία φορά την ημέρα και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ ή WM στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον καλά ανεκτό. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20 %) ήταν η διάρροια, το εξάνθημα, η αιμορραγία (π.χ. μώλωπες), η ουδετεροπενία, το μυοσκελετικό άλγος, η ναυτία, και η θρομβοπενία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3ου/4ου βαθμού (≥ 5 %) ήταν η ουδετεροπενία, η πνευμονία και η θρομβοπενία. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με ibrutinib για κακοήθειες Β-κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομάδες συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση σε ασθενείς με κακοήθειες των Β-κυττάρων[γ]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία*[#]	16	10
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	18	1
		Δερματική λοίμωξη*	14	3
	Συχνές	Σηψαιμία*[#]	5	4
		Ουρολοίμωξη	10	2
		Παραρρινοκολπίτιδα*	10	1
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από κρυπτόκοκκο*	< 1	0
		Λοιμώξεις από Pneumocystis* [#]	1	1
		Λοιμώξεις από ασπέργιλλο*	1	< 1
		Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β[α#]	<1	<1
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	6	1
		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	3	<1
		Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	2	<1
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	30	26
		Θρομβοπενία	21	10
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	5	5
		Λευκοκυττάρωση	2	1
		Λεμφοκυττάρωση	1	1
	Σπάνιες	Σύνδρομο λευκόστασης	<1	<1
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια*[#,α]	2	<1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου[α]	1	1
		Υπερουριχαιμία	8	2
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία	13	1
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια*[,α]	5	< 1
		Ζάλη	9	0
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*[α,#]	<1	<1
		Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο[α]	1	<1
		Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο[α,#]	<1	<1
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση	7	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	7	4
	Όχι συχνές	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία*[α,β]	1	<1
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία*[#]	31	1
		Μώλωπες*	22	1
		Υπέρταση*	12	5
	Συχνές	Επίσταξη	8	<1
		Πετέχειες	7	0
	Όχι συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα[α]	1	1
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	39	3
		Έμετος	13	<1
		Στοματίτιδα*	12	1
		Ναυτία	25	1
		Δυσκοιλιότητα	16	<1
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια*[α,#]	< 1	< 1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*	31	3
	Συχνές	Κνίδωση[α]	1	<1
		Ερυθημα[α]	2	0
		Ρήξη όνυχα[α]	3	0
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα[α]	<1	<1
		Υποδερματίτιδα*[,α]	1	0
	Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson[α]	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	14	1
		Μυϊκοί σπασμοί	14	<1
		Μυοσκελετικό άλγος*	30	3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	20	2
		Περιφερικό οίδημα	15	1

[γ] Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.
* Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.
[#] Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.
[β] Χρησιμοποιήθηκε ο χαμηλότερος όρος (LLT) για την επιλογή
[α] Αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
[δ] Συχνότητα υπολογισμένη από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών:* Από τους 1.200 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες Β-κυττάρων, το 5 % διέκοψε τη θεραπεία πρωτίστως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονται πνευμονία, κολπική μαρμαρυγή, αιμορραγία και θρομβοπενία. Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 7 % περίπου των ασθενών. *Ηλικιωμένοι:* Από τους 1.200 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 64 % είχε ηλικία 65 ετών ή μεγαλύτερη. Πνευμονία 3ου ή μεγαλύτερου βαθμού εμφανίστηκε συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA (12 % των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 7 % των ασθενών ηλικίας < 65 ετών). Μακροχρόνια ασφάλεια: Αναλύθηκαν τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε διάστημα 5 ετών από 1.178 ασθενείς (ΧΛΛ/ΛΜΛ που δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία n = 162, υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ/ΛΜΛ n=646, και υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΛΚΜ n=370) που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΧΛΛ/ΛΜΛ ήταν 51μήνες (εύρος 0,2 έως 98 μήνες) με το 70% και 52% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΛΚΜ ήταν 11 μήνες (εύρος 0 έως 87 μήνες) με το 31% και 17% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Το συνολικό γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με έκθεση στο IMBRUVICA παρέμεινε σταθερό, με εξαίρεση μία αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης, χωρίς να διαπιστωθούν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια. Ο επιπολασμός της υπέρτασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 4% (έτος 0-1), 6% (έτος 1-2), 8% (έτος 2-3), 9% (έτος 3-4) και 9% (έτος 4-5). Η επίπτωση για την 5-ετή περίοδο ήταν 11%. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια). EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια). **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Οκτωβρίου 2014. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2019. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 17 Απριλίου 2020. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ / ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
CAPS 140 MG/CAP	BT x 1 (HDPE) BOTTLE x 90	4.712,90 €	5.667,34 €
	BT x 1 (HDPE) BOTTLE x 120	6.283,87 €	7.556,46 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ιερήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

DARZALEX®
daratumumab
concentrate for solution for infusion

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).
Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).
Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.
Έκδοχα με γνωστή δράση Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα.

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Το διάλυμα είναι άχρωμο προς κίτρινο.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
Θεραπευτικές ενδείξεις
Το DARZALEX ενδείκνυται:
• σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
• σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
• σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.
Δοσολογία και τρόπος χορήγησης
Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.
Πριν και μετά από την έγχυση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές», «Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων» και παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.
Δοσολογία
Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και για τη μονοθεραπεία: Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1:Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και ως μονοθεραπεία

Εβδομάδ ες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24[α]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[β]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[α] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 9
[β] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 25

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX, βλέπε τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.
Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων):
Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ([VMP], κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 54[α]	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 16 δόσεις)
Εβδομάδα 55 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[β]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[α] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 7
[β] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 55

Η βορτεζομίμπη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων και εν συνεχεία μία φορά την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων.
Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT):
Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ([VTd], κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Φάση θεραπείας	**Εβδομάδες**	**Σχήμα**
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16[α]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 1 έως 8[β]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)

[α] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 9
[β] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 1 κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από ASCT

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μαζί με το DARZALEX ανατρέξτε στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.
Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων):
Η συνιστώμενη δόση είναι DARZALEX 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση, σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4:Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 9	εβδομαδιαία (συνολικά 9 δόσεις)
Εβδομάδες 10 έως 24[α]	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 5 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[β]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[α] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 10
[β] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 25

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX, βλέπε τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.
Ρυθμοί έγχυσης
Μετά την αραίωση η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 παρακάτω. Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Για τη διευκόλυνση της χορήγησης, η πρώτη συνταγογραφημένη δόση των 16 mg/kg την Εβδομάδα 1 μπορεί να διαιρεθεί σε δύο συνεχόμενες ημέρες, δηλ. 8 mg/kg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 αντίστοιχα, βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5: Ρυθμός έγχυσης για τη χορήγηση του DARZALEX (16 mg/kg)

	Όγκος αραίωσης	**Αρχικός ρυθμός (πρώτη ώρα)**	**Αύξηση του ρυθμού[α]**	**Μέγιστος ρυθμός**
Έγχυση Εβδομάδας 1				
Επιλογή 1 (Έγχυση εφάπαξ δόσης)				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Επιλογή 2 (Έγχυση διαιρεμένης δόσης)				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 Ημέρα 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Έγχυση Εβδομάδας 2 (16 mg/kg)[β]	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Επόμενες εγχύσεις (Εβδομάδα 3 και εφεξής, 16 mg/kg) [γ]	500 ml	100 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα

[α] Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.
[β] Όγκος αραίωσης 500 ml για τη δόση των 16 mg/kg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR την προηγούμενη εβδομάδα. Διαφορετικά, χρησιμοποιήστε όγκο αραίωσης 1.000 ml.
[γ] Τροποποιημένος αρχικός ρυθμός έγχυσης (100 ml/ώρα) για τις επόμενες εγχύσεις (εκ μπό την Εβδομάδα 3 και εφεξής) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης. Διαφορετικά, συνεχίστε να χρησιμοποιείτε τις οδηγίες που αναφέρονται στον πίνακα για το ρυθμό έγχυσης την Εβδομάδα 2.

Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων
Πριν από τη θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR).
Εάν εμφανιστεί IRR οποιουδήποτε βαθμού/οποιασδήποτε βαρύτητας, διακόψτε αμέσως την έγχυση του DARZALEX και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.
Για την αντιμετώπιση των IRR μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της θεραπείας με DARZALEX όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε παράγραφο 4.4).
• Βαθμού 1-2 (ήπια έως μέτρια): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η IRR. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει άλλα συμπτώματα IRR, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με σταδιακές αυξήσεις και μεσοδιαστήματα κλινικά κατάλληλα, έως ένα μέγιστο ρυθμό 200 ml/ώρα (Πίνακας 5).
• Βαθμού 3 (σοβαρή): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της έγχυσης με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η αντίδραση. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει πρόσθετα συμπτώματα, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με τις κατάλληλες σταδιακές αυξήσεις, στα κατάλληλα μεσοδιαστήματα (Πίνακας 5). Η παραπάνω διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί σε περίπτωση επανεμφάνισης συμπτωμάτων Βαθμού 3. Διακόψτε οριστικά το DARZALEX κατά την εμφάνιση για τρίτη φορά μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου.
• Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με DARZALEX.

Παράλειψη δόσης (εων)
Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης DARZALEX, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης
Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Ενδέχεται να απαιτηθεί καθυστέρηση της δόσης, προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Για πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το DARZALEX, βλέπε αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Συνιστώμενες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές
Φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση
Θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRR 1-3 ώρες πριν από κάθε έγχυση του DARZALEX ως εξής:
- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
- Μονοθεραπεία:
  Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο, χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Μετά τη δεύτερη έγχυση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί (από στόματος ή ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg).
  Θεραπεία συνδυασμού:
  Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενα πριν από κάθε έγχυση DARZALEX. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου δοσολογικού σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως προκαταρκτική αγωγή κατά τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX.
  Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται ενδοφλεβίως πριν από την πρώτη έγχυση του DARZALEX και από στόματος χορήγηση μπορεί να εξεταστεί πριν από τις επόμενες εγχύσεις. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον κορτικοστεροειδή, συγκεκριμένα για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.
- Αντιπυρετικά (από στόματος παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg)
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

Φαρμακευτική αγωγή μετά την έγχυση
Φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ως εξής:
Μονοθεραπεία:
Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις εγχύσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την έγχυση).
Θεραπεία συνδυασμού:
Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης (≤20 mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), επιπλέον φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση ενδέχεται να μην απαιτούνται.
Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις εγχύσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRR, αυτές οι μετά την έγχυση εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.
Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα
Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντι-ιικής αγωγής για την πρόληψη επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα.
Ειδικοί πληθυσμοί
Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (ΡΚ) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.
Με βάση αναλύσεις ΡΚ πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.
Ηλικιωμένοι
Δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης.
Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DARZALEX σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης
Το DARZALEX προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Αντενδείξεις
Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
Το DARZALEX μπορεί να προκαλέσει σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), συμπεριλαμβανομένων και αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης για IRR. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν IRR οποιουδήποτε Βαθμού, συνεχίστε την παρακολούθηση μετά την έγχυση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Στις κλινικές μελέτες IRR έχουν αναφερθεί περίπου στο ήμισυ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Η πλειοψηφία των IRR παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη έγχυση και ήταν Βαθμού 1-2 (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Τέσσερα τοις εκατό του συνόλου των ασθενών εμφάνισαν IRR σε περισσότερες από μία εγχύσεις. Παρουσιάστηκαν σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, υποξίας, δύσπνοιας, υπέρτασης, οιδήματος λάρυγγα και πνευμονικού οιδήματος. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, ρίγη, έμετο και ναυτία. Λιγότερο συχνά συμπτώματα ήταν συριγμός, αλλεργική ρινίτιδα, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, κνησμός και υπόταση (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRR πριν από τη θεραπεία με DARZALEX. Η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί IRR οποιασδήποτε βαρύτητας και πρέπει να ξεκινά ιατρική αντιμετώπιση/υποστηρικτική θεραπεία για IRR, όπως απαιτείται. Για ασθενείς με IRR Βαθμού 1, 2, ή 3, κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης. Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4) αντίδραση στην έγχυση, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη επείγουσα ανάνηψη. Η θεραπεία με το DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και Αντενδείξεις). Για τη μείωση του κινδύνου ύψιμου τύπου IRR, από στόματος κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετά τις εγχύσεις του DARZALEX. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση (π.χ., εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά) για ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών, εφόσον εμφανιστούν (βλέπε παράγραφο Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Ουδετεροπενία / Θρομβοπενία
Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητη ενέργεια). Παρακολουθείτε περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας τη γενική αίματος, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Παρακολουθείτε τους ασθενείς με ουδετεροπενία για σημεία λοίμωξης. Καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX μπορεί να απαιτηθεί προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

Επίδραση στην Έμμεση Δοκιμασία Αντισφαιρίνης (Έμμεση Δοκιμασία Coombs)
Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.
Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.
Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης. Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.

Επίδραση στον προσδιορισμό της Πλήρους Ανταπόκρισης
Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς Μ-πρωτεΐνης. Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.
Επανενεργοποίηση του ιού της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Επανενεργοποίηση του ιού της Ηπατίτιδας Β, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Έλεγχος για HBV θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με DARZALEX. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο θετικό ορολογικό έλεγχο για HBV, παρακολουθήστε για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με DARZALEX. Διαχειριστείτε τους ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στην ηπατίτιδα, ως ενδείκνυται κλινικά.
Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενόσω υπό DARZALEX, αναστείλετε τη θεραπεία με DARZALEX και χορηγήστε κατάλληλη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με DARZALEX σε ασθενείς στους οποίους η επανενεργοποίηση του HBV ελέγχεται επαρκώς θα πρέπει να συζητείται με ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση του HBV.

Έκδοχα
Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα. Αυτό ισοδυναμεί, αντίστοιχα, με το 0,46% και το 1,86% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω της διατροφής για έναν ενήλικα.

Ιχνηλασιμότητα
Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες
Περίληψη του προφίλ ασφάλειας
Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σηψαιμία, πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια και κολπική μαρμαρυγή.
Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών
Ο πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν DARZALEX. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο DARZALEX (16 mg/kg) σε 2.066 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 1.910 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX σε συνδυασμό με υποκείμενα δοσολογικά σχήματα και 156 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.Στη Μελέτη MMY3006, ο αριθμός των συλλεγόμενων CD34+ κυττάρων ήταν αριθμητικά χαμηλότερος στο σκέλος D-VTd σε σύγκριση με το σκέλος VTd (Διάμεση τιμή: D-VTd: 6,3 x 106/kg, VTd 8,9 x 106/kg) και μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν την κινητοποίηση, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα D-VTd έλαβαν πλεριξαφόρη σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος VTd (D-VTd: 21,7%, VTd: 7,9%). Το ποσοστό εγκατάστασης του μοσχεύματος και ανάπλασης του αιμοποιητικού ιστού ήταν παρόμοια μεταξύ των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση στα σκέλη D-VTd και VTd (D-VTd: 99,8%, VTd: 99,6%, όπως μετρήθηκε από την αποκατάσταση των τιμών των ουδετερόφιλων > 0,5 x 109/L, των λευκών αιμοσφαιρίων > 1,0 x 109/L και των αιμοπεταλίων > 50 x 109/L χωρίς μετάγγιση).
Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία[a]	Πολύ Συχνές	16	10
	Βρογχίτιδα[a]		17	2
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος[a]		41	3
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	8	1
	Γρίπη		5	1*
	Σηψαιμία[a]		4	4
	Επανενεργοποίηση του ιού της Ηπατίτιδας Β[b]	Όχι Συχνές	-	-
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία[a]	Πολύ Συχνές	44	39
	Θρομβοπενία[a]		31	19
	Αναιμία[a]		27	12
	Λεμφοπενία[a]		14	11
	Λευκοπενία[a]		12	6
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση[b]	Σπάνιες	-	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	12	1
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	7	3
	Υπασβεστιαιμία		6	1
	Αφυδάτωση		3	1*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ Συχνές	32	3
	Παραισθησία		11	<1
	Κεφαλαλγία		12	<1*
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	4	1
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση[a]	Πολύ Συχνές	10	5
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας[a]	Πολύ Συχνές	25	<1*
	Δύσπνοια[a]		21	3
	Πνευμονικό οίδημα[a]	Συχνές	1	<1
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ Συχνές	32	4
	Δυσκοιλιότητα		33	1
	Ναυτία		26	2*
	Έμετος		16	1*
	Παγκρεατίτιδα[a]	Συχνές	1	1
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Πολύ Συχνές	18	2
	Μυϊκοί σπασμοί		14	<1*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	26	4
	Περιφερικό οίδημα[a]		26	1
	Πυρεξία		23	2
	Εξασθένιση		21	2
	Ρίγη	Συχνές	9	<1*
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση[c]	Πολύ Συχνές	40	4

* Καμία Βαθμού 4
[a] Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων
[b] Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία
[c] Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση, βλέπε παρακάτω

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
Σε κλινικές δοκιμές (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N = 2.066) η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων οποιουδήποτε βαθμού ήταν 37% στην πρώτη (16 mg/kg, Εβδομάδα 1) έγχυση του DARZALEX, 2% στην έγχυση της Εβδομάδας 2 και αθροιστικά 6% στις επόμενες εγχύσεις. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχαν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Βαθμού 3/4 στην έγχυση της Εβδομάδας 2 ή στις επόμενες εγχύσεις.
Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη μίας αντίδρασης ήταν 1, 5 ώρες (εύρος: 0 έως 72,8 ώρες). Η επίπτωση τροποποιήσεων της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 36%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων των 16 mg/kg για την 1η Εβδομάδα, τη 2η Εβδομάδα και τις επόμενες εγχύσεις ήταν περίπου 7, 4 και 3 ώρες αντίστοιχα.
Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιελάμβαναν βρογχόσπασμο, δύσπνοια, οίδημα λάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, υποξία και υπέρταση. Στις άλλες σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνονταν ρινική συμφόρηση, βήχας, ρίγη, ερεθισμός του λαιμού, έμετος και ναυτία (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
Όταν διεκόπη η χορήγηση των δόσεων του DARZALEX στο πλαίσιο της ASCT (Μελέτη MMY3006) για διάμεσο διάστημα 3,75 μηνών (εύρος: 2,4, 6,9), κατά την επανέναρξη του DARZALEX η επίπτωση των IRR ήταν 11% στην πρώτη έγχυση μετά την ASCT. Ο ρυθμός έγχυσης/όγκος διάλυσης που χρησιμοποιήθηκε κατά την επανέναρξη ήταν εκείνος που χρησιμοποιήθηκε στην τελευταία έγχυση του DARZALEX πριν από την διακοπή λόγω ASCT. Οι IRR που εμφανίστηκαν κατά την επανέναρξη του DARZALEX μετά την ASCT ήταν σε συμφωνία ως προς τα συμπτώματα και τη βαρύτητα (Βαθμός 3/4: <1%) με εκείνες που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες την Εβδομάδα 2 ή σε επόμενες εγχύσεις.
Στη Μελέτη MMY1001, στους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με daratumumab (n=97) χορηγήθηκε η πρώτη δόση των 16 mg/kg daratumumab την Εβδομάδα 1 διαιρεμένη σε δύο ημέρες δηλ. 8 mg/kg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 αντίστοιχα. Η επίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42%. Το 36% των ασθενών εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, το 4% την Ημέρα 2 της Εβδομάδας 1 και το 8% στις επόμενες εγχύσεις. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση μίας αντίδρασης ήταν 1,8 ώρες (εύρος: 0,1 έως 5,4 ώρες). Η επίπτωση των διακοπών της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 30%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων ήταν 4,2 ώρες για την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, 4,2 ώρες για την Ημέρα 2 της Εβδομάδας 1 και 3,4 ώρες για τις επόμενες εγχύσεις.
Λοιμώξεις
Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX, αναφέρθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 ως εξής:
Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%
Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.
Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη στις μελέτες. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων προέκυψε στο 1-4% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.
Σε ασθενείς που έλαβαν Darzalex σε θεραπεία συνδυασμού, λοιμώξεις με θανατηφόρο κατάληξη (Βαθμού 5) αναφέρθηκαν ως εξής:
Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%
Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.
Υπόμνημα: D=daratumumab, Vd=βορτεζομίμπη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VMP=βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VTd=βορτεζομίμπη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη.
Αιμόλυση
Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί
Στην μελέτη Φάσης ΙΙΙ MMY3007, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με D-VMP με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η ανάλυση ασφάλειας της υποομάδας των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν σε συμφωνία με τον συνολικό πληθυσμό.
Ηλικιωμένοι ασθενείς
Από τους 2459 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως 75 ετών, και 15% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (n=1213), οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία και σηψαιμία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=710), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητή ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) ήταν πνευμονία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Βέλγιο
ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2017
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
09 Ιουλίου 2020
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.
ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή	Λιανική τιμή
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 100mg/5 ml	BT x 1 VIAL x 5 ml	367,39 €	472,12 €
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 400mg/20 ml	BT x 1 VIAL x 20 ml	1449,54 €	1.773,01 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).
Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη πάστα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 140 mg polatuzumab vedotin. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin. Το polatuzumab vedotin είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που αποτελείται από τον αντιμιτωτικό παράγοντα μονομεθυλαυριστατίνη Ε (MMAE), ομοιοπολικά συζευγμένο με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD79b (ανασυνδυασμένη ανθρωποποιημένη ανοσοσφαιρίνη G1 [IgG1], που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιχνηλασιμότητα*:* Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια. Μ***υελοκατάστολή:*** Έχει αναφερθεί σοβαρή και βαριάς μορφής ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Polivy από τον πρώτο κιόλας κύκλο θεραπείας. Προφυλακτική χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) απαιτήθηκε κατά την κλινική ανάπτυξη και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο. Με το Polivy μπορούν επίσης να παρουσιαστούν θρομβοπενία ή αναιμία Βαθμού 3 ή 4. Πριν από κάθε δόση Polivy θα πρέπει να παρακολουθούνται οι γενικές εξετάσεις αίματος. Για ασθενείς με ουδετεροπενία και θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης εργαστηριακής παρακολούθησης και/ή καθυστερήσεων ή οριστικής διακοπής του Polivy (βλ. παράγραφο 4.2). ***Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ):*** Περιφερική νευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy από τον πρώτο κιόλας κύκλο θεραπείας και ο κίνδυνος αυξάνεται με τις διαδοχικές δόσεις. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΠΝ μπορεί να παρουσιάσουν επιδείνωση της πάθησης αυτής. Η ΠΝ που έχει αναφερθεί στη θεραπεία με Polivy είναι ως επί το πλείστον αισθητική ΠΝ. Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί κινητική και αισθητικοκινητική ΠΝ. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ΠΝ όπως υπαισθησία, υπεραισθησία, παραισθησία, δυσαισθησία, νευροπαθητικό άλγος, αίσθημα καύσου, μυϊκή αδυναμία ή διαταραχή βαδίσματος. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινωμένη ΠΝ μπορεί να χρειάζονται καθυστέρηση, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Polivy (βλ. παράγραφο 4.2). Λ***οιμώξεις:*** Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από *pneumocystis jirovecii* και λοιπών μυκητιασικών πνευμονιών), η βακτηριαιμία, η σήψη, η λοίμωξη από έρπητα και η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για σημεία βακτηριακών, μυκητιασικών ή ιογενών λοιμώξεων και να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντιλοιμώδους προφύλαξης καθ'όλη τη διάρκεια θεραπείας με Polivy. Το Polivy δε θα πρέπει να χορηγείται παρουσία ενεργούς σοβαρής λοίμωξης. Το Polivy και οποιαδήποτε συγχορηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτονται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές λοιμώξεις. ***Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV):*** Το Polivy δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με HIV. Σχετικά με τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 βλ. παράγραφο 4.5. ***Ανοσοποίηση:*** Εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή ζώντες αδρανοποιημένους μικρο-οργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τη θεραπεία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα εμβόλια με ζώντες μικρο-οργανισμούς. ***Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ):*** Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) έχει αναφερθεί στη θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές μεταβολές που υποδηλώνουν ΠΠΛ. Το Polivy και οποιαδήποτε συγχορηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτονται προσωρινά εάν πιθανολογείται ΠΠΛ και οριστικά εάν η διάγνωση επιβεβαιωθεί. ***Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS):*** Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και ταχέως πολλαπλασιαζόμενο όγκο μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο TLS. Θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα/προφυλάξεις, σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη θεραπεία με Polivy. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το TLS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Polivy. ***Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs):*** Το Polivy μπορεί να προκαλέσει IRRs, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων. Παρατηρήθηκαν καθυστερημένες IRRs, έως και 24 ώρες μετά τη λήψη του Polivy. Ένα αντιισταμινικό και ένα αντιπυρετικό θα πρέπει να χορηγούνται πριν από τη χορήγηση του Polivy και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης. Εάν εμφανιστεί μια IRR, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά κατάλληλη ιατρική διαχείριση (βλ. Παράγραφο 4.2). ***Εμβρυϊκή τοξικότητα:*** Βάσει του μηχανισμού δράσης και μη κλινικών μελετών, το Polivy μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Polivy και για τουλάχιστον 9 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6). Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Polivy και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6). ***Γονιμότητα:*** Σε μη κλινικές μελέτες, το polatuzumab vedotin έχει οδηγήσει σε τοξικότητα των όρχεων και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα (βλ. Παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, για τους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με το Polivy συνιστάται να διατηρούνται και να αποθηκεύονται δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6). ***Ηλικιωμένοι:*** Από τους 173 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy στη μελέτη GO29365, 95 (55%) ήταν ηλικίας ≥65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών εμφάνισαν αριθμητικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (64%) σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών (53%). Οι κλινικές μελέτες του Polivy δεν περιέλαβαν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας ≥65 ετών για να καθορίσουν εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. ***Ηπατοτοξικότητα:*** Σοβαρά περιστατικά ηπατοτοξικότητας που υποδήλωναν ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των τρανσαμινασών και/ ή της χολερυθρίνης, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy (βλ. παράγραφο 4.8). Προϋπάρχουσα ηπατική νόσος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά την έναρξη της θεραπείας και συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο. Τα ηπατικά ένζυμα και το επίπεδο χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται. ***Έκδοχα:*** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου". **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** ***Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:*** Για το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του Polivy συνολικά, ένα εκτιμώμενο σύνολο 588 ασθενών έχουν λάβει Polivy. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που περιγράφονται στην παράγραφο αυτή διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας και παρακολούθησης ασθενών με DLBCL που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν από την εγκριτική κλινική δοκιμή GO29365. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ασθενείς εισαγωγικής φάσης (n=6) και τυχαιοποιημένοι ασθενείς (n=39) οι οποίοι έλαβαν Polivy σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) συγκριτικά με τυχαιοποιημένους ασθενείς (n=39) που έλαβαν μόνο BR. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας έλαβαν διάμεσο αριθμό 5 κύκλων θεραπείας, ενώ οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς στο σκέλος σύγκρισης έλαβαν διάμεσο αριθμό 3 κύκλων θεραπείας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες (≥ 30%) ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με BR ήταν αναιμία (46.7%), θρομβοπενία (46.7%), ουδετεροπενία (46.7%), κόπωση (40.0%), διάρροια (37.8%), ναυτία (33.3%) και πυρεξία (33.3%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 27% των ασθενών που έλαβαν Polivy συν BR, οι οποίες περιελάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (6,7%), πυρεξία (4,4%) και πνευμονία (4,4%). Οι ADRs που οδήγησαν σε διακοπή του σχήματος θεραπείας σε >5% των ασθενών ήταν η θρομβοπενία (8,9%) και η ουδετεροπενία (6,7%). ***Κατάλογος των ADRs από τις κλινικές δοκιμές υπό μορφή πίνακα:*** Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/ οργανικό σύστημα (SOC) και κατηγορίες συχνότητας, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥ 1/1,000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10,000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.
Πίνακας 4: Σύνοψη των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με BR

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	πνευμονία[α], λοίμωξη από ιό έρπητα[α], λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	σηψαιμία, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία
Συχνές	πανκυτταροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπολευκωματιναιμία, μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ζάλη
Συχνές	διαταραχή στο βάδισμα, παραισθησία, υπαισθησία
Οφθαλμικές Διαταραχές	
Συχνές	Όραση θαμπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος	
Συχνές	αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	

Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο
Συχνές	αύξηση τρανσαμινάσης, λιπάση αυξημένη, υποφωσφαταιμία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Πολύ συχνές	σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις[β]

[α]ADR συσχετιζόμενη με θανάσιμη έκβαση - [β] Ορίζεται ως όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ως σχετιζόμενες με τη θεραπεία της μελέτης εντός 24 ωρών από την έγχυση της θεραπείας

Όχι συχνές, σπάνιες και πολύ σπάνιες ADRs: καμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου: Στο σκέλος του Polivy συν BR, αναφέρθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου, θρομβοπενία και αναιμία στο 40%, 37,8% και 24,4% των ασθενών, αντίστοιχα. ***Μυελοκαταστολή:*** Το 8,9% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν BR διέκοψαν το Polivy λόγω ουδετεροπενίας συγκριτικά με το 2,6% των ασθενών στο σκέλος BR οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας. Τα συμβάντα θρομβοπενίας οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας στο 11,1% των ασθενών στο σκέλος Polivy συν BR και στο 5,1% των ασθενών στο σκέλος BR. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας τόσο στο σκέλος Polivy συν BR όσο και στο σκέλος BR. ***Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ):*** Στο σκέλος του Polivy συν BR, αναφέρθηκαν ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 στο 26,7% και το 13,3% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο σκέλος BR, αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 στο 2,6% και το 5,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ βαθμού 3-5 ούτε στο σκέλος Polivy συν BR, ούτε στο σκέλος BR. Το 2,2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με Polivy λόγω ΠΝ και στο 4,4% των ασθενών μειώθηκε η δόση του Polivy λόγω ΠΝ. Κανένας ασθενής στο σκέλος BR δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω ΠΝ, ούτε υπήρξε μείωση της δόσης λόγω ΠΝ. Στο σκέλος Polivy συν BR, ο διάμεσος χρόνος εκδήλωσης του πρώτου συμβάντος ΠΝ ήταν 1,8 μήνες, και το 61,1% των ασθενών με συμβάντα ΠΝ ανέφεραν υποχώρηση του συμβάντος. ***Λοιμώξεις:*** Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και άλλων ειδών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν στο 53,3% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν BR και στο 51,3% των ασθενών στο σκέλος BR. Στο σκέλος του Polivy συν BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 28,9% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 8,9% των ασθενών. Στο σκέλος BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 30,8% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 10,3% των ασθενών. Ένας ασθενής (2,2%) στο σκέλος Polivy συν BR διέκοψε τη θεραπεία λόγω λοίμωξης συγκριτικά με 5,1% των ασθενών στο σκέλος BR. ***Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ):*** Ένα περιστατικό ΠΠΛ, το οποίο ήταν θανατηφόρο, παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Polivy συν βενδαμουστίνη και ομπινουτουζουμάμπη. Ο ασθενής αυτός είχε υποβληθεί σε τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν αντι-CD20 αντισώματα. ***Ηπατοτοξικότητα:*** Σε μια άλλη μελέτη, δύο περιστατικά σοβαρής ηπατοτοξικότητας (ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατική στεάτωση) αναφέρθηκαν και ήταν αναστρέψιμα. ***Γαστρεντερική τοξικότητα:*** Συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας αναφέρθηκαν στο 80,0% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν BR συγκριτικά με το 64,1% των ασθενών στο σκέλος BR. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2, ενώ συμβάντα Βαθμού 3-4 αναφέρθηκαν στο 22,2% των ασθενών στο σκέλος του Polivy συν BR συγκριτικά με 12,8% των ασθενών στο σκέλος BR. Τα συχνότερα συμβάντα γαστρεντερικής τοξικότητας ήταν η διάρροια και η ναυτία. ***Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:*** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 16 Ιανουαρίου 2020

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία