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

10ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόγραμμα

Από το κλινικο-εργαστηριακό εύρημα στην αιματολογική διάγνωση και θεραπεία

22 - 24 Οκτωβρίου 2021

Ιωάννινα, Ξενοδοχείο «Grand Serai»

Θα χορηγηθούν **15** Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Υπό την Αιγίδα των:

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Πανεπιστήμιο Πατρών

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

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Πρόεδρος: **Συμεωνίδης Αργύρης**

Ελευθερία Χατζημιχαήλ
Ελένη Καψάλη
Χαράλαμπος Μηλιώνης
Αλεξάνδρα Κουράκλη
Αλέξανδρος Μάκης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Πρόεδροι: **Συμεωνίδης Αργύρης, Χατζημιχαήλ Ελευθερία**

Ελένη Καψάλη
Αλεξάνδρα Κουράκλη
Έλενα Σολωμού
Λυδία Κυριαζοπούλου
Κωνσταντίνα Παπαθανασίου
Επαμεινώνδας Κουμπής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

abbvie, ALEXION, AMGEN, AOP ORPHAN FOCUS ON RARE DISEASES, astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, FARAN, GENESIS pharma, GILEAD, gsk GlaxoSmithKline, INTEGRIS PHARMA, janssen Oncology, MSD, NOVARTIS, Pfizer, Roche, SANDOZ A Novartis Division, SANOFI GENZYME, Takeda, UNI-PHARMA Pharmaceutical Laboratories S.A., BIANEΞ A.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, WinMedica Serving Health for Life

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 **10ο Σεμινάριο Αιματολογίας «Από το κλινικο-εργαστηριακό εύρημα στην αιματολογική διάγνωση και θεραπεία»,** το οποίο θα πραγματοποιηθεί στα **Ιωάννινα** στο ξενοδοχείο **Grand Serai** από **22 έως 24 Οκτωβρίου 2021.**

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.

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 22 Οκτωβρίου 2021

09:00-10:00 Φοιτητικό Βήμα

Η Γενική Αίματος στο... μικροσκόπιο

Προεδρείο: **Ε. Χατζημιχαήλ, Θ. Δημητρίου**

Ερυθρά αιμοσφαίρια, ερυθροκυτταρικοί δείκτες
Αφροδίτη Φωτιάδου

Λευκά αιμοσφαίρια, νεφελογράμματα
Δήμητρα Σαΐνη

Επίχρισμα περιφερικού αίματος
Φωτεινή Αλεξίου

10:00-11:30 Στρογγυλό Τραπέζι: Παιδιατρική Αιματολογία

Προεδρείο: **Α. Μάκης, Αι. Σιώμου**

10:00-10:15 Προσέγγιση παιδιού που αιμορραγεί
Α. Μάκης

10:15-10:40 Παιδί, πρόσφυγας από τη Συρία με πολλαπλές εκχυμώσεις
Ι. Αγγέλη

10:40-10:55 Προσέγγιση ανεξήγητης μικροκυτταρικής αναιμίας
Α. Μάκης

10:55-11:20 Νεογέννητο με σοβαρή μικροκυτταρική αναιμία
Μ. Κωσταρά

11:20-11:30 Συζήτηση

11:30-12.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

12:00-13.00 Στρογγυλό Τραπέζι: Πολυερυθραιμία

Προεδρείο: **Κ. Τσαταλάς**

12:00-12.30 Διερεύνηση πολυερυθραιμίας
Η. Τάσση

12:30-13.00 Αληθής πολυερυθραιμία-διάγνωση και θεραπεία
Μ. Παλασοπούλου

13:00-14:30 Στρογγυλό Τραπέζι: Πολλαπλό Μυέλωμα

Προεδρείο: **Ε. Χατζημιχαήλ, Μ. Παλασοπούλου**

13:00-13:45 Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος
Κ. Παπαθανασίου

13:45-14:30 Νεότερες θεραπείες στο ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα
Ε. Χατζημιχαήλ

14:30-15:30 ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ

Παρασκευή 22 Οκτωβρίου 2021

15:30-15:50 **Δορυφορική Διάλεξη** abbvie *Σελ. 9*

15:50-17:30 **Στρογγυλό Τραπέζι: Σπάνια νοσήματα στην Αιματολογία**
Προεδρείο: **Ε. Καψάλη, Μ. Παπαϊωάννου**

15:50-16:20 Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
Μ. Γαβριατοπούλου

16:20-16:50 Κληρονομική αιμορροφιλία
Σ. Βακαλοπούλου

16:50-17:20 Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
Ε. Σολωμού

17:20-17:30 Συζήτηση

17:30-17:50 **Δορυφορική Διάλεξη** Pfizer *Σελ. 9*

17:50-18:10 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 9*

18:10-18:40 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

18:40-19:30 **Στρογγυλό Τραπέζι: Κυτταρική και Γονιαδιακή θεραπεία**
Προεδρείο: **Α. Αναγνωστόπουλος, Γ. Βασιλόπουλος**

18:40-19:05 Κυτταρική θεραπεία στις αιματολογικές κακοήθειες- τι είναι και σε ποιους απευθύνεται;
Γ. Βασιλόπουλος

19:05-19:30 Γονιδιακή θεραπεία και γενετική τροποποίηση στις αιμοσφαιρινοπάθειες
Α. Καττάμης

19:30-19:45 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

19:45-21:00 **Τελετή Έναρξης**
Προεδρείο: **Α. Συμεωνίδης, Ε. Χατζημιχαήλ**

19:45-20:15 **Χαιρετισμοί**

- Προέδρου Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Κοσμήτορα Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Προέδρου Ιατρικού Συλλόγου Ιωαννίνων
- Προέδρου Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών
- Δημάρχου Ιωαννίνων

Έναρξη σεμιναρίου από το Διοικητή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

20:15-21:00 **Εναρκτήρια Ομιλία**
Οξεία μυελογενής Λευχαιμία: Μπορούμε να πετύχουμε ίαση χωρίς χημειοθεραπεία;
Μ. Παγώνη

ΣΑΒΒΑΤΟ 23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

09:00-10:30 Παρουσίαση Περιστατικών: Η αιματολογία μέσα από την κλινική πράξη
Προεδρείο: **Λ. Μπενετάτος**

09:00-09:20 Παρουσίαση περιστατικού
Ε. Βερίγου

09:20-09:40 Παρουσίαση περιστατικού
Ε. Αποστολίδου, Ε. Καψάλη

09:40-10:00 Παρουσίαση περιστατικού
Ε. Κουμπής, Λ. Κυριαζοπούλου

10:00-10:20 Παρουσίαση περιστατικού
Θ. Χατζηλυγερούδη, Α. Συμεωνίδης

10:20-10:30 Σχολιασμός
Μ. Παπαϊωάννου, Α. Κουράκλη

10:30-11:30 Στρογγυλό Τραπέζι: Αιματολογία και Λοιμωξιολογία
Προεδρείο: **Χ. Μηλιώνης, Στ. Τσιάρα**

10:30-11.00 Εμβολιασμός αιματολογικών ασθενών
Ε. Χριστάκη

11.00-11.30 Ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών στον αιματολογικό ασθενή
Π. Παναγόπουλος

11:30-11:50 Δορυφορική Διάλεξη Bristol Myers Squibb *Σελ. 9*

11:50-12:20 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

12:20-12:50 Διάλεξη
Προεδρείο: **Α. Κουράκλη**
Ποιος χρειάζεται έλεγχο θρομβοφιλίας;
Σ. Κοκόρη

12.50-13.10 Δορυφορική Διάλεξη janssen Oncology *Σελ. 9*

13:10-13:40 Δορυφορική Διάλεξη Pfizer *Σελ. 10*

13:40-15:00 ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ

ΣΑΒΒΑΤΟ 23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

15:00-16:30 Στρογγυλό Τραπέζι: Συμβουλευτική Αιματολογία
Προεδρείο: **Α. Βάσσου, Π. Ζήκος**

15:00-15:30 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο - διάγνωση και θεραπεία
Α. Σαραντόπουλος

15:30-16:00 Επίκτητη Άνοση Αιμολυτική Αναιμία
Β. Λάζαρης

16:00-16:30 Επίκτητη μη άνοση Αιμολυτική αναιμία
Ε. Καψάλη

16:30-16:50 Δορυφορική Διάλεξη Takeda *Σελ. 10*

16:50-17:10 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

17:10-18:40 Στρογγυλό Τραπέζι: Διερεύνηση Μονοκλωνικής Γαμμαπάθειας
Προεδρείο: **Ε. Τέρπος**

17:10-17:40 Διερεύνηση μονοκλωνικής γαμμαπάθειας ορού
Β. Λαμπροπούλου

17:40-18:10 Διερεύνηση πολυκλωνικής γαμμαπάθειας ορού
Ι. Παπακωνσταντίνου

18:10-18:40 Μονοκλωνική γαμμαπάθεια νεφρικής σημασίας (MGRS)
Ε. Καστρίτης

18:40-19:10 Διάλεξη
Προεδρείο: **Μ. Αγγελοπούλου**
Διερεύνηση λεμφαδενοπάθειας
Θ. Βασιλακόπουλος

19:10 -19:30 Δορυφορική Διάλεξη SANOFI GENZYME *Σελ. 10*

19:30 -20:30 Δορυφορικό Συμπόσιο AMGEN *Σελ. 10*

ΚΥΡΙΑΚΗ 24 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

09:00-10:30 **Στρογγυλό τραπέζι: Θρόμβωση-Αιμόσταση**
Προεδρείο: **Α. Τσελέπης, Ε. Γρουζή**

09:00-09:30 Θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη - Διάγνωση και θεραπεία
Ε. Νομικού

09:30-10:00 VIIT - Άνοση θρομβοπενία επαγώμενη από εμβολιασμό για SARS COV2
Ε. Γρουζή

10:00-10:30 Επίκτητοι Ανασταλτές πήξης
Δ. Αδαμίδου

10:30-11:00 **Διάλεξη**
Προεδρείο: **Ε. Ζερβού**
Αιμοδοσία και ΛΟΑΤΚΙ κοινότητα: Υπάρχον καθεστώς. Θέλουμε, μπορούμε να το αλλάξουμε;
Μ. Κούγελου

11:00-11:15 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

11:15-11:35 **Δορυφορική Διάλεξη** AstraZeneca *Σελ. 11*

11:35-11:55 **Δορυφορική Διάλεξη** Bristol Myers Squibb *Σελ. 11*

11:55-12:30 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

12:30-14:00 **Workshop**
Αιματολογία- Ογκολογία Χρήση αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) για την εξατομίκευση της θεραπείας στην Αιματολογία και Ογκολογία
Προεδρείο: **Ε. Καψάλη, Ντ. Μάουρι**

12:30-13:00 Βασικές αρχές και ροή εργασίας του NGS στην Ογκολογία-Αιματολογία
Α. Μαγκλάρα

13:00-13:30 Τι πρέπει να γνωρίζει ένας κλινικός γιατρός για την αξιολόγηση της αναφοράς των αποτελεσμάτων NGS;
Γ. Ζαρκαβέλης

13:30-14:00 Η χρήση του NGS στην Αιματολογία από την πλευρά του κλινικού ιατρού
Σ. Παπαγεωργίου

14:00 **Λήξη - Συμπεράσματα Σεμιναρίου**
Ε. Χατζημιχαήλ, Α. Συμεωνίδης

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ

Παρασκευή 22 Οκτωβρίου 2021

15:30-15:50 **Δορυφορική Διάλεξη** abbvie *Σελ. 5*

Πρόεδρος: **Μ. Δήμου**

Η επόμενη μέρα στην θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία

Μ. Διαμαντίδης

17:30-17:50 **Δορυφορική Διάλεξη Pfizer** Pfizer *Σελ. 5*

Πρόεδρος: **Α. Συμεωνίδης**

Εξατομίκευση θεραπείας στην ΟΜΛ.Η αντι-CD33 παρέμβαση και η χρήση του glasdegib

Ε. Χατζημιχαήλ

17:50-18:10 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 5*

Πρόεδρος: **Ε. Χατζημιχαήλ**

Η κλινική αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου στη 1η γραμμή θεραπείας της ΧΛΛ

Λ. Κυριαζοπούλου

Σάββατο 23 Οκτωβρίου 2021

11:30-11:50 **Δορυφορική Διάλεξη** Bristol Myers Squibb *Σελ. 6*

Προεδρείο: **Ε. Καψάλη**

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία και συντήρηση μετά την 1η γραμμή θεραπείας

Μ. Δήμου

12.50-13.10 **Δορυφορική Διάλεξη** janssen Oncology *Σελ. 6*

Πρόεδρος: **Π. Ζήκος**

Κλινική Εφαρμογή των EHA-ESMO Guidelines στην Αντιμετώπιση της 1ης γραμμής του Πολλαπλού Μυελώματος

Ε. Χατζηχαρίση

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ

Σάββατο 23 Οκτωβρίου 2021

13:10-13:40 **Δορυφορική Διάλεξη Pfizer** Σελ. 6

Πρόεδρος: **Ε. Καψάλη**

Η ισαβουκοναζόλη στην αντιμετώπιση των διηθητικών μυκητιακών λοιμώξεων από υφομύκητες: Συνεργασία του αιματολόγου με τον λοιμωξιολόγο

Α. Κουράκλη, Ν. Σύψας

16:30-16:50 **Δορυφορική Διάλεξη** Σελ. 7

Προεδρείο: **Ε. Χατζημιχαήλ**

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος των CD30+ Λεμφωμάτων στην εποχή των νέων παραγόντων

Ν. Σταυρογιάννη

19:10 -19:30 **Δορυφορική Διάλεξη** Σελ. 7

Προεδρείο: **Ε. Χατζημιχαήλ**

Ένας νέος antiCD38 παράγοντάς στη θεραπευτική του πολλαπλού μυελώματος

Α. Συμεωνίδης

19:30 -20:30 **Δορυφορικό Συμπόσιο** Σελ. 7

Ολιστική προσέγγιση των ασθενών με Πολλαπλούν Μυέλωμα

Προεδρείο: **Α. Συμεωνίδης**

Διαχείριση της 1ης υποτροπής στο ΠΜ: Μεταφράζοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες

Σ. Παπαγεωργίου

Οστική νόσος στο Πολλαπλούν Μυέλωμα: Βιολογία, Διάγνωση και Θεραπευτικές επιλογές

Ε. Σπανουδάκης

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ

Κυριακή 24 Οκτωβρίου 2021

11:35-11:55 **Δορυφορική Διάλεξη** Bristol Myers Squibb *Σελ. 8*

Προεδρείο: **Θ. Μαρινάκης**

Νεότερες θεραπείες στόχευσης της Jak2 στη μυελοίνωση

Α. Συμεωνίδης

11:15-11:35 **Δορυφορική Διάλεξη** AstraZeneca *Σελ. 8*

Πρόεδρος: **Γ. Βασιλόπουλος**

Ο πρώτος BTK αναστολέας δεύτερης γενιάς στη διαχείριση της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας

Ε. Χατζηχαρίση

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Αγγέλη Ιωάννη
Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αγγελοπούλου Μαρία
Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής,Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

Αδαμίδου Δέσποινα
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Ε.Σ.Υ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Αλεξίου Φωτεινή
Φοιτήτρια Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αναγνωστόπουλος Αχιλλεύς
Συντονιστής Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Δημόσια Τράπεζα Ομφαλιοπλακουντικού Αίματος, Εξειδικευμένα Εργαστήρια, Νοσοκομείο Γεώργιος Παπανικολάου

Αποστολίδου Ελισάβετ
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Βακαλοπούλου Σοφία
Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Β΄Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

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

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

Βάσσου Αμαλία
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Βερίγου Ευγενία
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Γαβριατοπούλου Μαρία
Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής - Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

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

Δημητρίου Θεοδώρα
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Δήμου Μαρία
Αιματολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

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

Ζαρκαβέλης Γιώργος
Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, Επιμελητής Β΄ Ογκολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ζερβού Ελευθερία
Διευθύντρια Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ζήκος Παναγιώτης
Αιματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Αιματολογικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Καστρίτης Ευστάθιος
Αναπληρωτής Καθηγητής Θεραπευτικής - Παθολογίας/Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Καττάμης Αντώνης
Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «ΑΓ. ΣΟΦΙΑ». Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας

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

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

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

Κουμπής Επαμεινώνδας
Ειδικευόμενος Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Κουράκλη Αλεξάνδρα
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Κυριαζοπούλου Λυδία
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Αιματολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Κωσταρά Μαρία
Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Λάζαρης Βασίλης
Αιματολόγος, Επικουρικός Ιατρός, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

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

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Μαγκλάρα Αγγελική
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μάκης Αλέξανδρος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής/ Παιδοαιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μάουρι Ντάβιντε
Ογκολόγος - Παθολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μαρινάκης Θεόδωρος
Αιματολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Μηλιώνης Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Α΄, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Μπενετάτος Λεωνίδας
Αιματολόγος, Επιμελητής Α΄ Αιμοδοσίας Γενικού Νοσοκομείου Πρέβεζας

Νομικού Ευφροσύνη
Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιμοδοσίας - Διαταραχών πήξης και Τμήματος Αιμορροφιλικών ασθενών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Παγώνη Μαρία
Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική & Μονάδα ΜΜΟ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Πρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Παλασοπούλου Μαρία
Αιματολόγος, Ιδιώτης

Παναγόπουλος Περικλής
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

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

Παπαϊωάννου Μαρία
Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Α΄Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

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

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

Σαΐνη Δήμητρα
Φοιτήτρια Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

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

Σιώμου Αικατερίνη
Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Σολωμού Έλενα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Αιματολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών

Σπανουδάκης Εμμανουήλ
Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου

Σταυρογιάννη Νίκη
Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

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

Σύψας Νικόλαος
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής, Υπεύθυνος Μονάδας Λοιμώξεων, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ» & Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Τάσση Ηλιάνα
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Τέρπος Ευάγγελος
Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας,Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Τσαταλάς Κωνσταντίνος
Ομότιμος Καθηγητής Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τσελέπης Αλέξανδρος
Καθηγητής Βιοχημείας- Κλινικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τσιάρα Σταυρούλα
Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Φωτιάδου Αφροδίτη
Φοιτήτρια Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα
Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

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

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

Χριστάκη Ειρήνη
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

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 10ο Σεμινάριο Αιματολογίας θα πραγματοποιηθεί **σύμφωνα με τα ισχύοντα Υγειονομικά Πρωτόκολλα για τη διεξαγωγή Συνεδρίων από τους αρμόδιους Φορείς της Πολιτείας** στις 22 - 24 Οκτωβρίου 2021, στα Ιωάννινα, στο ξενοδοχείο Grand Serai
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 Μόρια (CME Credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π. Ι. Σ.) e-certificate.

Για την εγγραφή σας (ΦΥΣΙΚΗ/ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ) θα πρέπει να συμπληρώσετε την ΦΟΡΜΑ ΕΓΓΡΑΦΗΣ στο link:
https://registrationform-congressworld.gr/10th_haematology/
Οι εγγεγραμμένοι σύνεδροι θα λάβουν ηλεκτρονικά password για την είσοδό τους στην πλατφόρμα, 2 ημέρες πριν την έναρξη του Σεμιναρίου.

ΜΟΡΙΟΔΟΤΗΣΗ

Χορηγούνται **15** 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.

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

Azacitidine Accord

100 mg

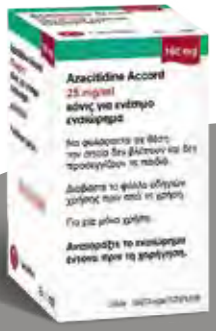
Κόνις για ενέσιμο εναιώρημα

AZAC 10.02/2021

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Accord Healthcare S.L.U. Spain

accord
The Evolution of Generics

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



Για περισσότερες πληροφορίες Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για περισσότερες πληροφορίες:

WinMedica
Serving Health for Life

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Οιδίποδος 1-3 και Παράδρομος Αττικής οδού 33-35, 152 38 Χαλάνδρι, Αττική.
Τηλ.: 210 74 88 821, Φαξ.: 210 74 88 827 • E-mail: info@winmedica.gr
www.winmedica.gr

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

REMISSION POWERED BY V

Αύξηση του ποσοστού ύφεσης έναντι της μονοθεραπείας με αζακιτιδίνη στην ΟΜΛ*
Βαθιές ανταποκρίσεις† με σταθερό διάστημα χορήγησης στη ΧΛΛ‡

ΤΩΡΑ ΣΤΗΝ **ΟΜΛ**

1L

+ HMA

Θεραπεία για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία[1]

ΧΛΛ

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]

*66% CR+CRi έναντι 28%, P<0,001. † Βαθιές ανταποκρίσεις όπως ορίζονται από την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης (CR) & μη ανιχνεύσιμης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (uMRD), σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL. ‡ CR/CRi (INV): 50% (VEN+O) έναντι 23% (O+Clb) (P<0,0001). Αρνητικοποίηση MRD (PB): 76% με VEN+O (95% CI: 69,2-81,1) έναντι 35% με O+Clb (95% CI: 28,8-42,0) (Πληθυσμός ITT). CR/CRi (INV): 27% (VEN+R) έναντι 8% (BR). Αρνητικοποίηση MRD (PB): 62% με τον συνδυασμό VEN+R (95% CI: 55,2–69,2) έναντι 13% με BR (95% CI: 8,9-18,9) (χωρίς έλεγχο για στατιστική σημαντικότητα).[1]

ΟΜΛ=οξεία μυελογενή λευχαιμία, ΧΛΛ=χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, HMA=υπομεθυλιωτικός παράγοντας.

Βιβλιογραφία: 1. VENCLYXTO® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ), 06/2021.

▼ 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)	5397,88
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)	707,8
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)	363,6
VENCLYXTO F.C.TAB 10MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)	80,15
VENCLYXTO F.C.TAB 50MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)	193,44

Βρείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος σε επόμενη σελίδα.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, 14121, Τηλ.: 214 4165555

abbvie

GR-VNCCLL-210024-JUN2021

imbruvica®
(ibrutinib) capsules

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

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.

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

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. **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 ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 20 Αυγούστου 2021. 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	4.585,02 €	5.513,57 €
	BT x 1 (HDPE) BOTTLE x 120	6.256,41 €	7.523,45 €

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

CP-259092/IMB/0921/004

pharmacyclics® An AbbVie Company

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

RYDAPT®

midostaurin 25mg

RYD_ADV027_Oct/2021/GR2110127603

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:
Κτήριο Regus, Βασιλέως Ηρακλείου 53 & Καρόλου Ντηλ,
54623 Θεσσαλονίκη, Τηλ: +30 2310 424049

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**»

▾ Το φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται σε επιπρόσθετη παρακολούθηση.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, που διατίθεται ΕΔΩ.

Ενδεικτική Λ.Τ.: 14.214,53 €, **Ενδεικτική Ν.Τ.:** 11.820,63 €
(Ημερομηνία δελτίου τιμών: 29/06/2021-σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει)
Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής.

JAKAVI®
ruxolitinib

5mg/10mg/15mg/20mg

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΔΙΑΤΙΘΕΝΤΑΙ ΑΠΟ
ΤΗ NOVARTIS (HELLAS) AEBE ΚΑΤΟΠΙΝ ΑΙΤΗΣΕΩΣ.

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

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

JAK_ADV027_APR_2020/
GR2103080077

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Darzalex®-Rd:

Θεραπεία Εκλογής

για τους νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΠΜ, μη υποψήφιους για ASCT[1,2]

66,3%

ποσοστό επιβίωσης στους 60 μήνες[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.

Βιβλιογραφία:

1.T. Facon et al., LB1901, EHA 2021
2.Meletios A. Dimopoulos et al., HemaSphere (2021) 5:2(e528)

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® SC ▼
daratumumab subcutaneous

CP-263067/DAR/0921/002

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ

INTEGRIS PHARMA

Innovative treatments for rare and life-threatening diseases

Στεκόμαστε δίπλα σας στις Σπάνιες και Απειλητικές για τη Ζωή Νόσους

Πολυνευροπάθεια στην Κληρονομική Αμυλοείδωση από Τρανσθυρετίνη (hATTR)

Σύνδρομο Οικογενούς Χυλομικροναιμίας (FCS)

Βλεννοπολυσακχαρίδωση VII (Νόσος Sly)

Διαταραχές Οξείδωσης Λιπαρών Οξέων Μακράς Αλύσου (LC-FAOD)

Νόσος Wilson

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα (DLBCL)

Λέμφωμα Μανδύα

Νευροβλάστωμα Υψηλού Κινδύνου

Πολυκεντρική Νόσος Castleman (MCD)

INTEGRIS PHARMA

Νικηταρά 2, Χαλάνδρι, 152 32 ◆ Αθήνα, Ελλάδα ◆ Τηλ: +30 2108778240 ◆ Fax: +30 2108778242

CRP_AD_OCT_2021

Truxima®

Rituximab

100mg & 500mg

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 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. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Truxima 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Truxima 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Truxima 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab. Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 100 mg rituximab. Truxima 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε mL περιέχει 10 mg rituximab. Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 500 mg rituximab.
Το rituximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μυός/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλύσων μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Chinese hamster ovary) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών. Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 2,3 mmol (52,6 mg) νατρίου. Κάθε φιαλίδιο των 50 mL περιέχει 11,5 mmol (263,2 mg) νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές, άχρωμο υγρό με pH 6.3 – 6.8 και ωσμωτικότητα 329 - 387 mOsmol/kg. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Ουγγαρία

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 29-01-2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu/

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ: TRUXIMA C/S.SOL.IN 100MG/10ML VIAL (10MG/ML) BTx2 VIALS x10 ML/ ΝΟΣ.ΤΙΜΗ: 226,34€ TRUXIMA C/S.SOL.IN 500MG/VIAL BTx1 VIAL x50 ML / ΝΟΣ ΤΙΜΗ : 724,22€

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

Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ κατόπιν αιτήσεως.

BIANEΞ A.E.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

HEALTHCARE CELLTRION

BIANEΞ A.E. - Έδρα : οδός Τατοϊου, 18ο χλμ. Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας
146 71 Ν. Ερυθραία Αττικής, Ταχ. Θυρίδα 52894, 146 10 Ν. Ερυθραία
Τηλ. : 210 8009111• Fax: 210 8071573
E-mail: mailbox@vianex.gr • WEBSITE: www.vianex.gr
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδήμου 113, 562 24 Εύοσμος Θεσσαλονίκης
Τηλ.: 2310 861683

ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ. 000274201000

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

VE-21166-TRU-5/2021

Novartis Αιματολογία

Δέσμευση Ζωής

Νοιαζόμαστε
Προσφέρουμε

Τομείς θεραπείας με τους οποίους ασχολούμαστε:

- **Λευχαιμίες**
  - Οξεία μυελογενής λευχαιμία
  - Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
  - Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- **Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα**
- **Χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου**
- **Δρεπανοκυτταρική νόσος**
- **Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία**
- **Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση**
- **Σοβαρή απλαστική αναιμία**
- **Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα**
  - Μυελοΐνωση
  - Αληθής πολυκυτταραιμία

Ημερομηνίες εγκρίσεων από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων από 2001 και μετά

Στο αιματολογικό τμήμα της Novartis, δεν μένουμε αδρανείς.

Πιστεύουμε ότι οι πάσχοντες από αιματολογικό καρκίνο ή σοβαρές αιματολογικές διαταραχές έχουν το δικαίωμα να ζουν χωρίς πόνο, συμπτώματα και ασθένεια. Αυτό είναι το όραμά μας για το μέλλον.

NOVARTIS

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

Γραφείο Θεσσαλονίκης: Κτήριο Regus, Βασιλέως Ηρακλείου 53 & Καρόλου Ντηλ, 54623 Θεσσαλονίκη, Τηλ: +30 2310 424049

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**»

ONCO_ADV038_Jul/2021/GR21070236190

Lectus adv.

XOSPATA™ ▼

gilteritinib 40mg tablets

XOS/ADV2/07.2020 XOS_2020_0012_GR

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/ ΑLOYMINIOY)	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

Incyte

THINK | TEST | TREAT

GENESIS pharma

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesispharma.com
www.genesispharma.com

ICL/ADV/1/07.2020

MSD
INVENTING FOR LIFE

GR-NON-00292
854-15012021-INFE

MSD
INVENTING FOR LIFE

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ: MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63,174 56 Άλιμος,
Αρ. ΓΕΜΗ: 121808101000
Τηλ: 2109897300,
E-MAIL: dpoc_greece@merck.com, www.msd.gr

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

Omalin®

IRON PROTEIN ACETYL ASPARTILATE **800 mg**

Η εξέλιξη στην **αντιμετώπιση** της **σιδηροπενικής αναιμίας** για όλες τις ηλικίες

UNI-PHARMA

Pharmaceutical Laboratories S.A.

www.uni-pharma.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S P C)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: OMALIN® Πόσιμο διάλυμα 800 mg ισοδυναμεί με 40 mg Fe^{+++}/15 ml (1Α). **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (σε δραστικά συστατικά):** Κάθε φιάλιδιο (15 ml) περιέχει: iron protein acetyl aspartilate που αντιστοιχεί σε Fe^{3+} 40 mg. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πόσιμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ενδείκνυται σε καταστάσεις ήπιας αμφούς έλλειψης σιδήρου σε παιδιά ή ενήλικες λόγω περιορισμένης πρόσληψης από τις τροφές, ιδιαίτερα ανάγκες ως επακόλουθο χρόνιας αιμορραγίας, κύησης και γαλουχίας. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** - Ενήλικες: 1-2 φιαλίδια την ημέρα - Παιδιά: 1,5 ml/kg από τα φιαλίδια ημερησίως διαμοιρασμένα σε δύο δόσεις κατά προτίμηση πριν από τα γεύματα. **Αντενδείξεις:** Αιμοσιδήρωση, Ενδοτοξίνη ή ηλικιακή αιμοχρωματωση, Λεβοστικά, αιμολυτική και αναιμία χρόνιων νόσων, Χρόνια πανκρεατίτιδα, Κίρρωση. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Πριν την έναρξη της θεραπείας, ελέγξτε τον τύπο της αναιμίας σας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Παρενέργειες γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν μετά τη λήψη δόσεων που υπερβαίνουν τα 80 mg ημερησίως. A.I. κ 13.31.

Διαβάστε τα γράμματα του φαρμακείου και Αναζητήστε ΟΛΕΣ τις ανακοινώσεις ενέργειας για ΟΛΑ τα φάρμακα. Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ".

HAEMA 30.06/2021

accofil®
filgrastim

Azacitidine Accord

Bendamustine Accord

Entecavir Accord

Palonosetron Accord

Posaconazole Accord

WinMedica
Serving Health for Life

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35
15238 Χαλάνδρι
Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827
info@winmedica.gr, **www.winmedica.gr**

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Accord Healthcare S.L.U.

accord
The Evolution of Generics

Global Generics & Biosimilars AWARDS 2018
COMPANY OF THE YEAR

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 και συμπεριλαμβάνεται στο παρόν πρόγραμμα.
ΕΛΛΑΔΑ: Ενδεικτική Τιμή BTx1PF.PEN+2 βελόνες για ένεση: 1826,47 €.
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»

BES.KTX.03.05/2021

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) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100).

POLIVY 140mg & 30mg
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 140mg: ΝΤ: 9.378,12 € - ΛΤ: 11.277,36 € **Κύπρος 140mg: ΜΛΤ**: 10.736,71 €
Ελλάδα 30mg: ΕΝΤ: 1.896,91 € - ΕΛΤ: 2.303,43 € **Κύπρος 30mg: ΕΜΛΤ**: 2.409,16 €

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) όλων των βαθμών (≥20% των ασθενών) 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%), πυρεξία (33.3%) και μειωμένη όρεξη (25.6%).[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 05.07.2021

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_0921

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. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

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. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** ***Polivy 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:*** Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg polatuzumab vedotin. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 20 mg polatuzumab vedotin. ***Polivy 140 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:*** 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 E (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. ***Μυελοκαταστολή:*** 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/ή 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). ***Λοιμώξεις:*** 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 151 προθεραπευμένους ασθενείς με DLBCL, που έλαβαν θεραπεία με Polivy σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) στη μελέτη GO29365, 103 (68%) ήταν ηλικίας ≥65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών εμφάνισαν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (55%) σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών (56%). 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 (βλ. παράγραφο 4.2). ***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 1.429 ασθενών έχουν λάβει Polivy. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που περιγράφονται στην παράγραφο αυτή διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας και παρακολούθησης ασθενών με DLBCL (n=151) που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν από την εγκριτική κλινική δοκιμή GO29365. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ασθενείς εισαγωγικής φάσης (n=6), τυχαιοποιημένοι ασθενείς (n=39) και ασθενείς εκτεταμένης κοόρτης (n=106), οι οποίοι έλαβαν Polivy συν BR συγχριτικά με τυχαιοποιημένους ασθενείς (n=39) που έλαβαν μόνο BR. Οι ασθενείς στα σκέλη 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 (31,8%), θρομβοπενία (32,5%), ουδετεροπενία (45,7%), διάρροια (35.8%), ναυτία (33.1%) και περιφερική νευροπάθεια (30,5%). Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 42,4% των ασθενών που έλαβαν Polivy συν BR. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε >5% των ασθενών ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (10,6%), η σηψαιμία (9,9%), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (11,3%), η πνευμονία (8,6%) και η πυρεξία (7,9%). Η ADR που οδήγησε σε διακοπή του σχήματος θεραπείας σε >5% των ασθενών ήταν η θρομβοπενία (6,0%). ***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	σηψαιμία, πνευμονία[α], λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	λοίμωξη από ιό έρπητα[α], 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, μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπασβεστιαιμία, υπολευκωματιναιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	περιφερική 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
Συχνές	άλγος άνω κοιλίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος	
Συχνές	αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση
Συχνές	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

Όχι συχνές, σπάνιες και πολύ σπάνιες ADRs: καμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου: Στα σκέλη του Polivy συν BR, αναφέρθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου, θρομβοπενία και αναιμία στο 40,4%, 25,8% και 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα. ***Μυελοκαταστολή:*** Το 4% των ασθενών στα σκέλη 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 7,9% των ασθενών στα σκέλη Polivy συν BR και στο 5,1% των ασθενών στο σκέλος BR. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας τόσο στα σκέλη Polivy συν BR όσο και στο σκέλος BR. ***Περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ):*** Στα σκέλη του Polivy συν BR, αναφέρθηκαν ΠΝ Βαθμού 1 και ΠΝ Βαθμού 2 στο 15,9% και το 12,6% 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. Ένα συμβάν ΠΝ Βαθμού 3 αναφέρθηκε στα σκέλη του Polivy συν BR και κανένας ασθενής δεν ανέφερε συμβάντα ΠΝ στο σκέλος BR. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα ΠΝ βαθμού 4-5 ούτε στα σκέλη Polivy συν BR, ούτε στο σκέλος BR. Το 2,6% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με Polivy λόγω ΠΝ και στο 2,0% 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. Στα σκέλη Polivy συν BR, ο διάμεσος χρόνος εκδήλωσης του πρώτου συμβάντος ΠΝ ήταν 1,6 μήνες, και το 39,1% των ασθενών με συμβάντα ΠΝ ανέφεραν υποχώρηση του συμβάντος. ***Λοιμώξεις:*** Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και άλλων ειδών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν στο 48,3% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR και στο 51,3% των ασθενών στο σκέλος BR. Στα σκέλη του Polivy συν BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 27,2% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 6,6% των ασθενών. Στο σκέλος BR, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 30,8% των ασθενών και θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 10,3% των ασθενών. Τέσσερις ασθενείς (2,6%) στα σκέλη Polivy συν BR διέκοψαν τη θεραπεία λόγω λοίμωξης συγκριτικά με 2 ασθενείς (5,1%) 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 72,8% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR συγκριτικά με το 66,7% των ασθενών στα σκέλη BR. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2 και συμβάντα Βαθμού 3-4 αναφέρθηκαν στο 16,5% των ασθενών στα σκέλη του Polivy συν BR συγκριτικά με 12,9% 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, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, 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: 05 Μαΐου 2021

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.

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 ομπινουτουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυττταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Venclyxto σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη 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 μετάλλαξης 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. Το Venclyxto σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία. **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. Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι πληροφορίες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου, θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. *Δοσολογία: Χρόνια Λεμφοκυττταρική Λευχαιμία: 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 ασθενείς με ΧΛΛ

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 (ογκομείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου. *Το venetoclax σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη:* Το venetoclax χορηγείται για ένα σύνολο 12 κύκλων, κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες: 6 κύκλοι σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη, ακολουθούμενοι από 6 κύκλους venetoclax ως μονός παράγοντας.-Χορηγήστε 100 mg ομπινουτουζουμάμπης 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 επακολούθου 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 Ημέρα 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 ομπινουτουζουμάμπης έως την τελευταία ημέρα του Κύκλου 12.-*Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη:* Η συνιστώμενη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη είναι 400 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες του σχήματος συνδυασμού). Χορηγήστε ριτουξιμάμπη 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 ριτουξιμάμπης (βλέπε παράγραφο 5.1). *Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax ως μονοθεραπεία:* 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. *Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία:* Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του venetoclax (συμπεριλαμβανομένης της τιτλοποίησης της δόσης) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με ΟΜΛ

Ημέρα	Ημερήσια δόση venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 και εφεξής	400 mg

Η αζακιτιδίνη πρέπει να χορηγείται ως δόση των 75 mg/m^2 είτε ενδοφλέβιας είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δεσιταβίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 20 mg/m^2 ενδοφλέβιας τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δοσολογία του venetoclax μπορεί να διακοπεί, κατά περίπτωση, για τη διαχείριση των αιματολογικών τοξικοτήτων και την αποκατάσταση των αιματολογικών εξετάσεων (βλέπε Πίνακα 4). Το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. *Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS):* Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με venetoclax μπορεί να εμφανίσουν TLS. Για ειδικές λεπτομέρειες σχετικά με τη διαχείριση ανάλογα με την ένδειξη της νόσου πρέπει να ανατρέξετε στην αντίστοιχη παράγραφο παρακάτω. Χρόνια Λεμφοκυττταρική Λευχαιμία: 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 σε όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ, ανεξάρτητα από το φορτίο του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς. 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. Αξιολογήστε τους ειδικούς, για κάθε ασθενή, παράγοντες όσον αφορά το επίπεδο κινδύνου εμφάνισης TLS και χορηγήστε ενυδάτωση για λόγους προφύλαξης και αντι υπερουριχαιμική αγωγή στους ασθενείς πριν από την πρώτη δόση του venetoclax για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων, ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <80 ml/min) και του, και φορτίου του όγκου. 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, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές. Ο Πίνακας 3 παρακάτω περιγράφει την προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για το TLS και την παρακολούθηση κατά τη θεραπεία με venetoclax, σύμφωνα με τον καθορισμό του φορτίου του όγκου βάσει των δεδομένων κλινικών μελετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον, όλες οι συννοσηρότητες των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη κατάλληλης για τον κίνδυνο προφυλακτικής αγωγής και παρακολούθησης, στο πλαίσιο είτε περίθαλψης σε εξωτερικά ιατρεία είτε νοσοκομειακής περίθαλψης.

Πίνακας 3. Προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για το TLS βάσει του φορτίου του όγκου σε ασθενείς με ΧΛΛ

Φορτίο του όγκου		Προφυλακτική αγωγή		Παρακολούθηση αιματολογικών εξετάσεων,δ
		Ενυδάτωση	Αντι-υπερουριχαιμική αγωγή[β]	Πλαίσιο και συχνότητα αξιολογήσεων
Χαμηλό	Όλοι οι λεμφαδένες (LN) <5 cm ΚΑΙ ALC <25 x109/l	Από το στόμα (1,5-2 l)	Αλλοπουρινόλη	Εξωτερικά ιατρεία Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση
Μεσαίο	Οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) 5 cm έως <10 cm Η ALC ≥25 x109/l	Από το στόμα (1,5-2 l) και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπλέον ενδοφλέβιας χορήγησης	Αλλοπουρινόλη	Εξωτερικά ιατρεία Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Εξετάστε το ενδεχόμενο νοσηλείας των ασθενών με CrCl <80 ml/min, βλέπε παρακάτω για την παρακολούθηση σε νοσοκομείο
Υψηλό	Οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) ≥10 cm Η ALC ≥25 x10^9/l ΚΑΙ οποιοσδήποτε λεμφαδένας (LN) ≥5 cm	Από το στόμα (1,5-2 l) και ενδοφλέβια (150-200 ml/hr όπως γίνεται ανεκτό)	Αλλοπουρινόλη, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ρασμπουρικάσης αν η τιμή ουρικού οξέος είναι υψηλή κατά την έναρξη	Στο νοσοκομείο • Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 4, 8, 12 και 24 ώρες Εξωτερικά ιατρεία • Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες

ALC = απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων, CrCl = κάθαρση κρεατινίνης, LN = λεμφαδένας.
[α]Ζητήστε από τους ασθενείς να πίνουν καθημερινά νερό ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, ειδικότερα πριν και κατά τη διάρκεια των ημερών χορήγησης της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και σε κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης. Χορηγήστε ενδοφλέβια ενυδάτωση σε κάθε ασθενή που δεν έχει ανοχή στην από το στόμα ενυδάτωση.
[β]Αρχίστε τη χορήγηση αλλοπουρινόλης ή του αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη του venetoclax.
[γ]Αξιολογήστε τις αιματολογικές εξετάσεις (κάλιο, ουρικό οξύ, φώσφορος, ασβέστιο και κρεατινίνη), επανεξετάστε σε πραγματικό χρόνο.
[δ]Σε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις στις 6 έως 8 ώρες και στις 24 ώρες για τους ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης TLS.

Τροποποιήσεις της δόσης για το σύνδρομο λύσης όγκου και άλλες τοξικότητες: Χρόνια Λεμφοκυττταρική Λευχαιμία: Μπορεί να χρειαστεί η διακοπή και/ή η μείωση της δόσης για τοξικότητες. Βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5 για τις προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης για τοξικότητες που σχετίζονται με το venetoclax.

Πίνακας 4. Προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax για τοξικότητες[α] στην ΧΛΛ

Συμβάν	Εμφάνιση	Ενέργεια
Σύνδρομο λύσης όγκου		
Αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις ή συμπτώματα ενδεικτικά του TLS	Οποιαδήποτε	Αναβάλετε τη δόση της επόμενης ημέρας. Εάν διορθωθούν εντός 24 έως 48 ωρών από την τελευταία δόση, συνεχίστε στην ίδια δόση.
		Για τυχόν αλλαγές στις αιματολογικές εξετάσεις που απαιτούν περισσότερες από 48 ώρες για να διορθωθούν, συνεχίστε σε μειωμένη δόση (Βλέπε Πίνακα 5).
		Για οποιαδήποτε συμβάντα TLS,[β] συνεχίστε σε μειωμένη δόση μετά τη διόρθωση (Βλέπε Πίνακα 5).
Μη αιματολογικές τοξικότητες		
Μη αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 ή 4	1η εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης.
	2η και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax. Ακολουθήστε τις οδηγίες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περισσότερο κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.
Αιματολογικές τοξικότητες		
Ουδετεροπενία βαθμού 3 με λοίμωξη ή πυρετό. Αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 4 (εκτός από λεμφοπενία)	1η εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax. Για τη μείωση των κινδύνων μόλυνσης που σχετίζονται με την ουδετεροπενία, μπορεί να χορηγηθεί διεγερτικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) με το venetoclax αν ενδείκνυται κλινικά. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση.
	2η και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax. Εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης G-CSF σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ακολουθήστε τις οδηγίες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περισσότερο κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.
Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του venetoclax σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μείωση της δόσης κατά λιγότερο από 100 mg για περισσότερο από 2 εβδομάδες. [α]Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν με τη χρήση της έκδοσης 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE version 4.0). [β]Το κλινικό TLS προσδιορίστηκε ως εργαστηριακό TLS με κλινικές επιπτώσεις όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες ή επιληπτικές κρίσεις ή/και αιφνίδιο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.8).		

Πίνακας 5: Τροποποίηση της δόσης για TLS και άλλες τοξικότητες για ασθενείς με ΧΛΛ

Δόση κατά τη διακοπή (mg)	Δόση επανέναρξης (mg[α])
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[α]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 5). Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία: Η τιτλοποίηση της ημερήσιας δόσης venetoclax είναι 3 ημέρες με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη (βλέπε Πίνακα 2). Πρέπει να ακολουθούνται τα μέτρα προφύλαξης που αναφέρονται παρακάτω: Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αριθμό λεμφοκυττάρων <25 × 10^9/l πριν την έναρξη του venetoclax και μπορεί να απαιτείται κυτταρομείωση πριν από τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να λαμβάνουν αντι υπερουριχαιμικούς παράγοντες πριν από την έναρξη της πρώτης δόσης του venetoclax κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με venetoclax, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων (κάλιο, ουρικό οξύ, φώσφορος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις για TLS πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες μετά από κάθε νέα δόση κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης και 24 ώρες μετά την επίτευξη της τελευταίας δόσης. Για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για TLS (π.χ. κυκλοφορούντες βλάστες, υψηλό φορτίο συμμετοχής της λευχαιμίας στο μυελό των οστών, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης [LDH] πριν από τη θεραπεία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία) πρέπει να εξετάζονται πρόσθετα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης εργαστηριακής παρακολούθησης και της μείωσης της αρχικής δόσης του venetoclax. Παρακολουθείτε συχνά τις αιματολογικές εξετάσεις μέχρι την υποχώρηση των κυτταροπενιών. Η τροποποίηση της δόσης και οι διακοπές για κυτταροπενίες εξαρτώνται από την κατάσταση ύφεσης. Οι τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΟΜΛ

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Ουδετεροπενία 4ου βαθμού (ANC < 500/μικρολίτρο) με ή χωρίς πυρετό ή λοίμωξη ή θρομβοπενία 4ου βαθμού (αριθμός αιμοπετάλιων < 25 × 10^3/μικρολίτρο)	Εμφάνιση πριν από την επίτευξη ύφεσης[a]	Στις περισσότερες περιπτώσεις, μην διακόπτετε το venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη λόγω κυτταροπενιών πριν από την επίτευξη ύφεσης.
	Πρώτη εμφάνιση μετά την επίτευξη ύφεσης και διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών	Καθυστερήστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χορηγήστε διεγερτικό παράγοντα αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1ου ή 2ου βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη.
	Επακόλουθες εμφανίσεις σε κύκλους μετά την επίτευξη ύφεσης και διάρκειας 7 ημερών ή περισσότερο	Καθυστερήστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη και παρακολουθήστε τις αιματολογικές εξετάσεις. Χορηγήστε G-CSF εάν ενδείκνυται κλινικά για ουδετεροπενία. Μόλις υποχωρήσει σε 1ου ή 2ου βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη και μειώστε τη διάρκεια του venetoclax κατά 7 ημέρες σε κάθε έναν από τους επόμενους κύκλους, όπως 21 ημέρες αντί για 28 ημέρες. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της αζακιτιδίνης για πρόσθετες πληροφορίες.
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3ου ή 4ου βαθμού	Κάθε εμφάνιση	Διακόψτε το venetoclax εάν δεν επιλυθεί με υποστηρικτική φροντίδα. Μετά την υποχώρηση σε 1ου βαθμού ή σε επίπεδο αρχικής αξιολόγησης, συνεχίστε τη χορήγηση του venetoclax στην ίδια δόση.

[a]Εξετάστε το ενδεχόμενο αξιολόγησης του μυελού των οστών.

Τροποποιήσεις της δόσης για χρήση με αναστολείς του CYP3A: Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax (δηλ. C_{max} και AUC) 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). Σε ασθενείς με ΧΛΛ, η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A αντενδείκνυται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Για όλους τους ασθενείς, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A, ακολουθήστε τις συστάσεις για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου που συνοψίζονται στον Πίνακα 7. 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 7: Διαχείριση πιθανών αλληλεπιδράσεων του venetoclax με αναστολείς του CYP3A

Αναστολέας	Φάση	ΧΛΛ	ΟΜΛ
Ισχυρός αναστολέας του CYP3A	Έναρξη και φάση τιτλοποίησης δόσης	Αντενδείκνυται	Ημέρα 1– 10 mg Ημέρα 2– 20 mg Ημέρα 3– 50 mg Ημέρα 4– 100 mg ή λιγότερο
	Σταθερή ημερήσια δόση (Μετά τη φάση τιτλοποίησης δόσης)	Μειώστε τη δόση του venetoclax σε 100 mg ή λιγότερο (ή κατά τουλάχιστον 75% εάν έχει ήδη τροποποιηθεί για άλλους λόγους)	
Μέτριος αναστολέας CYP3A[a]	Όλες	Μειώστε τη δόση του venetoclax τουλάχιστον κατά 50%	

[a]Σε ασθενείς με ΧΛΛ, αποφύγετε ταυτόχρονη χρήση του venetoclax 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 venetoclax όπως περιγράφεται σε αυτόν τον πίνακα.

Παράλειψη δόσης: 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. *Ειδικοί πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.1). *Νεφρική δυσλειτουργία:* 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»). Το venetoclax πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥15 ml/min και <30 ml/min) 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). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥15 ml/min και <90 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2). *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 βραύονται 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 γκρέπφρουτ, τα νεράντζια και η αβεργόα (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. Σε ασθενείς με ΧΛΛ, 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). Σε όλους τους ασθενείς, 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: Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση και νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτούσε αιμοδιάλυση, αναφέρθηκαν σε ασθενείς 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 κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. 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. Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από μία εφάπαξ δόση 20 mg venetoclax. Οι πληροφορίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης και τροποποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων (ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας), του φορτίου όγκου και της σπληνομεγαλίας στη ΧΛΛ. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προφύλαξη για TLS, συμπεριλαμβανομένης της ενδοτάτων και των αντι-υπερουριχαιμικών. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις και οι διαταραχές να διορθώνονται άμεσα. Καθώς αυξάνει ο συνολικός κίνδυνος πρέπει να λαμβάνονται πιο εντατικά μέτρα (ενδοφλέβια ενυδάτωση, συχνή παρακολούθηση, νοσηλεία). Εάν απαιτείται, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση. Κατά την επανέναρξη του venetoclax, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης δόσης (βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5). 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: Σε ασθενείς με ΧΛΛ, έχει αναφερθεί 3ου ή 4ου βαθμού ουδετεροπενία σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε μελέτες συνδυασμού με πριουζιμάμπη ή ομινοτουζουμάμπη και σε μελέτες μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με ΟΜΛ, η ουδετεροπενία 3ου ή 4ου βαθμού είναι συχνή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο αριθμός των ουδετερόφιλων μπορεί να επιδεινωθεί με το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα. Η ουδετεροπενία μπορεί να επανεμφανιστεί σε επακόλουθους κύκλους θεραπείας. 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,προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης και χρήσης αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF), όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2). Λευκοπενίαση: 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, μέχρη την ανάκαμψη των Β-λεμφοκυττάρων. Επαγωγείς του CYP3A: Η συγχορήγηση επαγωγών 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 επαγωγές του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης 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 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, αύξησε τη C_{max} του venetoclax κατά 2,3 φορές και την AUC_{∞} κατά 6,4 φορές. Η συγχορήγηση 50 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και της P-gp, για 14 ημέρες σε 6 υγιή άτομα, αύξησε τη C_{max} του venetoclax κατά 2,4 φορές και την AUC κατά 7,9 φορές. Σε σύγκριση με 400 mg venetoclax που χορηγήθηκαν μόνα τους, η συγχορήγηση 300 mg ποζακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και της P-gp, με venetoclax 50 mg και 100 mg για 7 ημέρες σε 12 ασθενείς αύξησε την τιμή C_{max} του venetoclax σε 1,6 φορές και 1,9 φορές και την AUC σε 1,9 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα. 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. Για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, posakonaζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη) ή με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., σιπροφλοξαϊνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) η χορήγηση του venetoclax θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 7. 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 γκρέπφρουτ, τα νεράντζια, και η αβεργόα (καράμβολα ή starfruit) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς περιέχουν αναστολείς του CYP3A. *Αναστολές 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 C_{max} 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). *Επαγωγές του CYP3A:* Η συγχορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης άπαξ ημερησίως, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, για 13 ημέρες σε 10 υγιή άτομα μείωσε τη C_{max} του venetoclax κατά 42% και την AUC κατά 71%. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς επαγωγές του CYP3A (π.χ., καρβαμαζέπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη) ή μέτριους επαγωγές του CYP3A (π.χ., βοσεντάν, εφαβιρένζ, εταβιρίνη, μοδαφινίλη, νафκιλίνη) 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). *Αζθρομυκίνη:* 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 C_{max} του venetoclax κατά 25% και την AUC κατά 35%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται για σύντομο χρονικό διάστημα αζιθρομυκίνη με venetoclax. *Παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος:* Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, παράγοντες που μειώνουν την έκκριση του γαστρικού οξέος (π.χ., αναστολές της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχέων του H2, 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: *Βαρφαρίνη:* 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 C_{max} 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 C_{max} και 9% αύξηση της AUC της διγοξίνης. Η συγχορήγηση υποστρωμάτων της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., διγοξίνη, dabigatran, εξοκτιμίωος, ιρσιθίωος) 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, ευαίσθητο σε αναστολή εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP (π.χ., dabigatran etexilate), 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. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Venclyxto βασίζεται σε δεδομένα 758 ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομινοτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη 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 ομινοτουζουμάμπη. Η MURANO ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στην οποία 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη. 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 απούτχι σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων, υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνά εμφανζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax στις μελέτες συνδυασμού με ομινοτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη 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 ομινοτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ήταν πνευμονία, σηψαιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, και TLS. Στις μελέτες μονοθεραπείας οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) ήταν πνευμονία και εμπύρετη ουδετεροπενία. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία: Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Venclyxto βασίζεται σε δεδομένα από 314 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές δοκιμές με venetoclax σε συνδυασμό με υπομεθυλιωτικό παράγοντα (αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη) (VIALE-A φάσης 3 τυχαιοποιημένη και M14-358 φάσης 1 μη τυχαιοποιημένη). Στη μελέτη VIALE-A, οι συχνότερα εμφανζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ήταν θρομβοπενία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, διάρροια, έμετος, αναιμία, κόπωση, πνευμονία, υποκαλιαιμία και μειωμένη όρεξη. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5%) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία, σηψαιμία και αιμορραγία. Στη μελέτη M14-358, οι συχνότερα εμφανζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με δεσιταβίνη ήταν θρομβοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, αιμορραγία, πνευμονία, διάρροια, κόπωση, ζάλη/συγκοπή, έμετος, ουδετεροπενία, υπόταση, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, πονοκέφαλο, κοιλιακό άλγος και αναιμία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5%) ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία, βακτηριαιμία και σηψαιμία. Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη VIALE-A ήταν 7,4% (21/283) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη και 6,3% (9/144) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με αζακιτιδίνη. Το ποσοστό θνησιμότητας 30-ημερών στη μελέτη M14-358 με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσιταβίνη ήταν 6,5% (2/31). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: 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. *Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία:* Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclyxto σε συνδυασμό με ομινοτουζουμάμπη ή ριτουξιμάμπη ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΛΛ συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί[a]	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 Υποαβεσταιμία	
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερουριχαιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου, Υπερκαλιαιμία, Υπερφωσφαταιμία Υποαβεσταιμία, Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα	
	Συχνές		Διάρροια, Έμετος, 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).

Οξεία μυελογενής λευχαιμία: Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclyxto σε συνδυασμό με έναν υπομεθυλιωτικό παράγοντα σε ασθενείς με ΟΜΛ συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με venetoclax

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	**Συχνότητα**	**Όλοι οι βαθμοί[a]**	**Βαθμού ≥ 3[a]**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία[β], Σηψαιμία[β], Ουρολοίμωξη	Πνευμονία[β], Σηψαιμία[β]
	Συχνές		Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία[β], Εμπύρετη ουδετεροπενία, Αναιμία[β], Θρομβοπενία[β]	Ουδετεροπενία[β], Εμπύρετη ουδετεροπενία, Αναιμία[β], Θρομβοπενία[β]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές		Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη/συγκοπή[β], Πονοκέφαλος	
	Συχνές		Ζάλη/συγκοπή[β]
	Όχι συχνές		Πονοκέφαλος
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση, Αιμορραγία[β]	Αιμορραγία[β]
	Συχνές		Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια	
	Συχνές		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα, Κοιλιακό άλγος	
	Συχνές		Ναυτία, Διάρροια, Έμετος
	Όχι συχνές		Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση[β]	Χολοκυστίτιδα/χολολιθίαση[β]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	
	Όχι συχνές		Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, Εξασθένιση	
	Συχνές		Κόπωση, Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μειωμένο βάρος, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
	Συχνές		Μειωμένο βάρος, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

[a]Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις δοκιμές (με βάση τις μελέτες VIALE-A και M14-358).
[β]Περιλαμβάνει πολλαπλούς όρους ανεπιθύμητης αντίδρασης.

Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομινουτουζουμάμη ή ριτουξιμάπη 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 κατεγράφη στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομινουτουζουμάμη στη μελέτη CLL14, στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάπη στη μελέτη MURANO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax στις μελέτες μονοθεραπείας. Προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατεγράφη στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομινουτουζουμάμη στη μελέτη CLL14 και στο 71% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ριτουξιμάπη 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 κατεγράφη στο 40% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (5%). Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία: Στη μελέτη VIALE-A, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και αζακιτιδίνης. Μειώσεις της δόσης του Venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 72% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν καθαρή της λευχαιμίας από τον μυελό των οστών, το 53% υποβλήθηκε σε διακοπή της δόσης για ANC < 500/μικρολίτρο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (> 10%) του venetoclax ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η ουδετεροπενία, η πνευμονία και η θρομβοπενία. Στη μελέτη M14-358, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και δεοπταβίνης. Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 6% των ασθενών. Διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 26% των ασθενών. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (≥ 5%) του venetoclax ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία/αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, πνευμονία, αριθμός αιμοπετάλων μειωμένος και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Σύνδρομο λύσης όγκου:* Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι ένας σημαντικός ανογκωμιρισμένος κίνδυνος κατά την έναρξη της θεραπείας με venetoclax. Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: 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 αιμοδιάλιση. 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 10^9/l και οποιοδήποτε μετρήσιμο λεμφαδένα ≥ 5 cm, νοσηλεύθηκαν με σκοπό την εντατικότερη ενυδάτωση και την παρακολούθηση για την πρώτη μέρα 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 10^9/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 + ριτουξιμάπη. Μετά την ένταξη 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 έξι ασθενείς ολοκλήρωσαν την τιτλοποίηση της δόσης και έφθασαν στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax. Δεν παρατηρήθηκε κλινικό TLS σε ασθενείς που ακολούθησαν 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. Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων συμβάντων, μετά από μία εφάπαξ δόση 20 mg venetoclax (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία: Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (VIALE-A) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη, η επίπτωση του TLS ήταν 1,1% (3/283, 1 κλινικό TLS). Στη μελέτη απαιτούνταν μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε <25 x 10^9/l πριν από την έναρξη του venetoclax και ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης επτάλεπτων των συνήθων μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα συμβάματα TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης. Στη μελέτη M14-358, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό εργαστηριακού ή κλινικού TLS με το venetoclax σε συνδυασμό με δεοπταβίνη. *Ουδετεροπενία και λοιμώξεις:* Η ουδετεροπενία είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της θεραπείας με Venclyxto. Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: 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 + ριτουξιμάπη. Στο σαράντα τρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάπη 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 μήνες (εύρος: 1 έως 712 ημέρες). Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάπη στο 4% των ασθενών αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία, στο 18% αναφέρθηκαν λοιμώξεις βαθμού ≥3 και στο 21% σοβαρές λοιμώξεις. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία: Στη μελέτη VIALE-A, ουδετεροπενία βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκε στο 45% των ασθενών. Τα ακόλουθα αναφέρθηκαν επίσης στο σκέλος venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι του σκέλους εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα: εμπύρετη ουδετεροπενία 42% έναντι 19%, λοιμώξεις βαθμού ≥3 64% έναντι 51% και σοβαρές λοιμώξεις 57% έναντι 44%. Στη μελέτη M14-358, ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 35% (όλοι οι βαθμοί) και στο 35% (3ου ή 4ου βαθμού) των ασθενών στο σκέλος venetoclax + δεοπταβίνη. 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, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, 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 φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, 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 αιμοδίλιση 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 και ΟΜΛ 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 προσδένεται 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: *Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: 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 αύνολο 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, συνεχιζόμενο μέχρι την Ημέρα 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. Ελλείψη 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 10^9 κύτταρα/l και στα δύο σκέλη της μελέτης. Την Ημέρα 15 του Κύκλου 1, ο διάμεσος αριθμός είχε μειωθεί στα 1,03 x 10^9 κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 43,4 x 10^9 κύτταρα/l) στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη και 1,27 x 10^9 κύτταρα/l (εύρος: 0,2 έως 83,7 x 10^9 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 10.

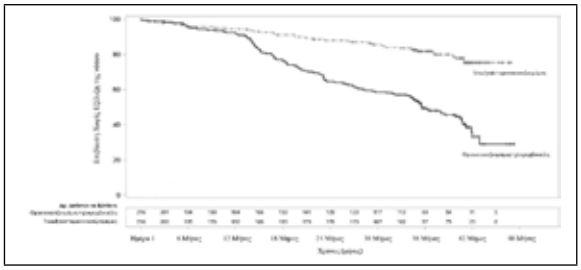
Πίνακας 10: Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ στη CLL14 (αρχική ανάλυση)

	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)	95 (91,5, 97,7)	92 (88,4, 95,8)
PFS 24-μηνη εκτίμηση, % (95% CI)	88 (83,7, 92,6)	64 (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 82% [95% CI: 76,5, 87,3] και στο σκέλος ομινουτουζουμάμη + χλωραμβουκίλη ήταν 50% [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 11: Πρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη CLL14 (αρχική ανάλυση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ομπινουτουζουμάμη (N = 216)	Ομπινουτουζουμάμη + 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)	95 (91,5, 97,7)	91 (87,3, 95,1)
PFS 24-μηνη εκτίμηση, % (95% CI)	89 (84,2, 93)	64 (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 (69,2, 81,1)	35 (28,8, 42,0)
Τιμή p	<0,0001	
Μυελός των οστών[d], % (95% CI)	57 (50,1, 63,6)	17 (12,4, 22,8)
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 αρνητικό αποτέλεσμα ήταν <1 κύτταρο ΧΛΛ 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 + ομπινουτουζουμάμη έναντι της θεραπείας με ομπινουτουζουμάμη + 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 ριτουξιμάμη για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ που έλαβαν τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία - μελέτη G028667 (MURANO):* Μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax + ριτουξιμάμη έναντι του BR σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ. Οι ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη 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 ριτουξιμάμης απουσία εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ριτουξιμάμη ξεκίνησε μετά από το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων με 375 mg / m^2 για τον Κύκλο 1 και με 500 mg / m^2 για τους Κύκλους 2-6. Κάθε κύκλο είχε διάρκεια 28 ημέρες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε BR έλαβαν μπενδαμουστίνη 70 mg / m^2 τις Ημέρες 1 και 2 για 6 κύκλους και ριτουξιμάμη 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 47% των ασθενών είχε έναν ή περισσότερους αδένες ≥5 cm και το 68% είχε ALC ≥25 x 10^9/l. Έλλειψη 17p ανιχνεύθηκε στο 27% των ασθενών, μετάλλαξη στο *TP53* στο 26%, έλλειψη 11q στο 37% και μη μεταλλαγμένο γονίδιο *IgVH* στο 68%. 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). Κατά τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Μαΐου 2017), 16% (32/194) των ασθενών στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη παρουσίασαν ένα συμβάν PFS, σε σύγκριση με 58% (114/195) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη (αναλογία κινδύνου: 0,17 [95% CI: 0,11, 0,25], P<0,0001, στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης [log-rank]). Στα συμβάντα PFS περιλαμβάνονταν 21 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 11 θάνατοι στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και 98 συμβάντα εξέλιξης της νόσου και 16 θάνατοι στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και ήταν 17,0 μήνες [95% CI: 15,5, 21,6] στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη. Η 12-μηνη και η 24-μηνη εκτίμηση PFS ήταν 93% [95% CI: 89,1, 96,4] και 85% [95% CI: 79,1, 90,6] στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και 73% [95% CI: 65,9, 79,1] και 36% [95% CI: 28,5, 44,0] στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη, αντίστοιχα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην αρχική ανάλυση 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 + ριτουξιμάμη (αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28], p <0,0001). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη ήταν 93% [95% CI: 88,8, 96,4], με ποσοστό CR + CRi 27%, ποσοστό nPR 3% και ποσοστό PR 63%. Το ORR για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη ήταν 68% [95% CI: 60,6, 74,2], με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό nPR 6% και ποσοστό PR 53%. Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη με διάμεση παρακολούθηση περίπου 23,8 μηνών. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη ήταν 92% [95% CI: 87,6, 95,6], με ποσοστό CR + CRi 8%, ποσοστό nPR 2% και ποσοστό PR 82%. Το ORR κατά την εκτίμηση της IRC για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη ήταν 72% [95% CI: 65,5, 78,5], με ποσοστό CR + CRi 4%, ποσοστό nPR 1% και ποσοστό PR 68%. Η ασυμφωνία στα ποσοστά CR μεταξύ της εκτίμησης της IRC και του ερευνητή οφείλεται στην ερμηνεία της υπολειμματικής αδενοπάθειας από σαρώσεις CT. Δεκαοκτώ ασθενείς στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και 3 ασθενείς στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη είχαν αρνητικό μυελό των οστών και λεμφαδένες <2 cm. Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD) στο τέλος της συνδυαστικής θεραπείας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοειδικό ολιγονουκλεοτιδικό υβριδισμό αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR) και/ή κυτταρομετρία ροής. Η εξάλειψη της MRD ορίστηκε ως κάτω από ένα κύτταρο ΧΛΛ ανά 10^4 λευκά αιμοσφαίρια. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στο περιφερικό αίμα ήταν 62% (95% CI: 55,2, 69,2) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη σε σύγκριση με 13% (95% CI: 8,9, 18,9) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη. Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στο περιφερικό αίμα, το 72% (121/167) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και το 20% (26/128) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη διαπιστώθηκε ότι έχουν αρνητική MRD. Τα ποσοστά αρνητικής MRD στον μυελό των οστών ήταν 16% (95% CI: 10,7, 21,3) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και 1% (95% CI: 0,1, 3,7) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη. Από αυτούς με διαθέσιμα αποτελέσματα MRD στον μυελό των οστών, το 77% (30/39) στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και το 7% (2/30) στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη διαπιστώθηκε ότι είχαν αρνητική MRD. Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε κανένα σκέλος θεραπείας. Προέκυψε θάνατος σε ποσοστό 8% (15/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ριτουξιμάμη και 14% (27/195) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη (αναλογία κινδύνου: 0,48 [95% CI: 0,25, 0,90]). Έως την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων, το 12% (23/194) των ασθενών στο σκέλος θεραπείας venetoclax + ριτουξιμάμη και το 43% (83/195) των ασθενών στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη είχαν ξεκινήσει μια νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή είχαν αποβιώσει (στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου: 0,19 [95% CI: 0,12, 0,31]). Ο διάμεσος χρόνος έως τη νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας ή του θάνατο δεν επετεύχθη στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη και ήταν 26,4 μήνες στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη. *Παρακολούθηση 59 μηνών:* Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μετά από διάμεση παρακολούθηση 59 μηνών (καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων 8 Μαΐου 2020). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για την παρακολούθηση 59 μηνών της MURANO παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

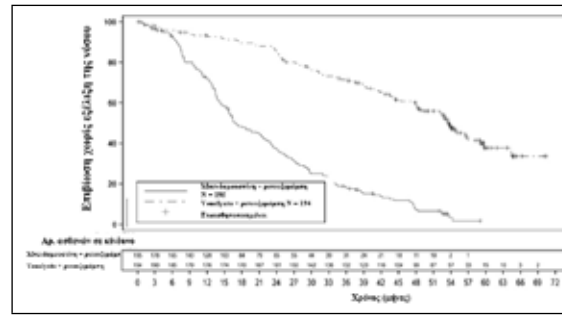
Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την εκτίμηση του ερευνητή στη MURANO (59-μηνη παρακολούθηση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + ριτουξιμάμη N = 194	Μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη N = 195
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)[a]	101 (52)	167 (86)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Αναλογία κινδύνου, στρωματοποιημένη (95% CI)	0,19 (0,15, 0,26)	
Συνολική επιβίωση		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	32 (17)	64 (33)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
60-μηνη εκτίμηση, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία για τη λευχαιμία		
Αριθμός συμβαμάτων (%)[b]	89 (46)	149 (76)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Αναλογία κινδύνου, στρωματοποιημένη (95% CI)	0,26 (0,20, 0,35)	
Αρνητική MRD[c]		
Περιφερικό αίμα στο τέλος της θεραπείας, n (%)[d]	83 (64)	NA[f]
3-ετής εκτίμηση PFS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI)[e]	61 (47,3, 75,2)	NA[f]
3-ετής εκτίμηση OS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI)[e]	95 (90,0, 100,0)	NA[f]

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, NE = μη αξιολογήσιμο, OS= συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, NA = δεν εφαρμόζεται.
[a]87 και 14 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη οφείλονταν σε εξέλιξη της νόσου και θάνατο, σε σύγκριση με 148 και 19 συμβάντα στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη, αντίστοιχα.
[b]68 και 21 συμβάντα στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη οφείλονταν σε ασθενείς που ξεκίνησαν μια νέα θεραπεία κατά της λευχαιμίας και θάνατο, σε σύγκριση με 123 και 26 συμβάντα στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη, αντίστοιχα.
[c]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.
[d]Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη (130 ασθενείς).
[e]Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς εξέλιξη και είχαν αρνητική MRD (83 ασθενείς).
[f]Δεν υπάρχει αντιστοιχία με την επίσκεψη τέλους της θεραπείας στο σκέλος μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη.

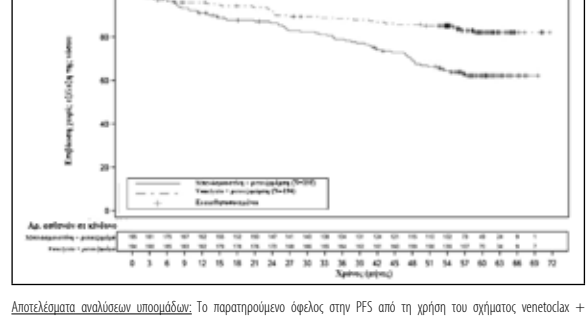
Στο σκέλος venetoclax + ριτουξιμάμη, συνολικά, 130 ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη θεραπείας με venetoclax χωρίς εξέλιγη νόσου. Για τους ασθενείς αυτούς, η 3-ετής εκτίμηση PFS ήταν 51% [95 % CI: 40,2, 61,9]. Η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών



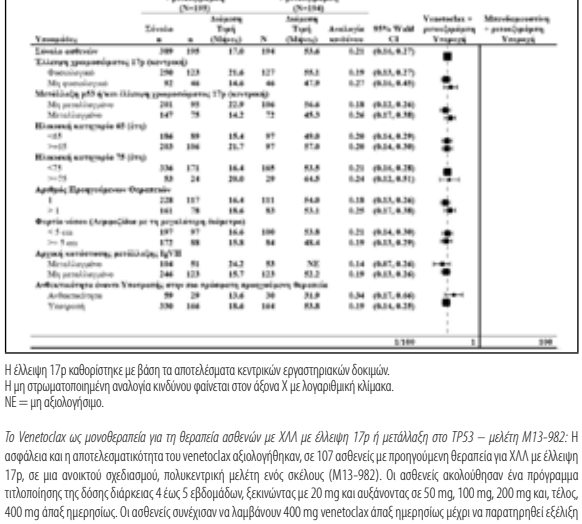
Η καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών



Αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδων: Το παρατηρούμενο όφελος στην PFS από τη χρήση του σχήματος venetoclax + ριτουξιμάμη συγκριτικά με το σχήμα μπενδαμουστίνη + ριτουξιμάμη παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 και/ή μη μετάλλαξη του γονιδίου IgVH (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Διάγραμμα Forest plot της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά την εκτίμηση του ερευνητή σε υποομάδες από τη MURANO (καταλληλική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 59 μηνών



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 ριτουξιμάμπ και 94% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλωτικό παράγοντα (συμπεριλαμβανομένου 33% με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη). Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους αδένες ≥ 5 cm, και το 51% είχε ALC ≥ 25 x 10^9/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 καταληλτικό 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 13. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται για 107 ασθενείς με δεδομένα καταληλτικής 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 καταγενέστερα δεδομένα καταληλτικής ημερομηνίας 10 Ιουνίου 2016. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας των 158 ασθενών ήταν 17 μήνες (εύρος: 0 έως 34 μήνες).

Πίνακας 13: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ με έλλειψη 17p (μελέτη M13-982)

Καταληλτικό σημείο	Εκτίμηση της IRC (N=107)[a]	Εκτίμηση του ερευνητή (N=158)[b]
Δεδομένα καταληλτικής 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 κύτταρο ΧΛΛ ανά 10^4 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 ibrutinib 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 καταληλτική 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 ibrutinib (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 10^9/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 ριτουξιμάμπ, το 39% με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, και το 72% με αλκυλωτικό παράγοντα (συμπεριλαβαμομένου 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 καταληλτικό 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 14: 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 A (αποτυχίες με ibrutinib) (N=91)	Σκέλος B (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.

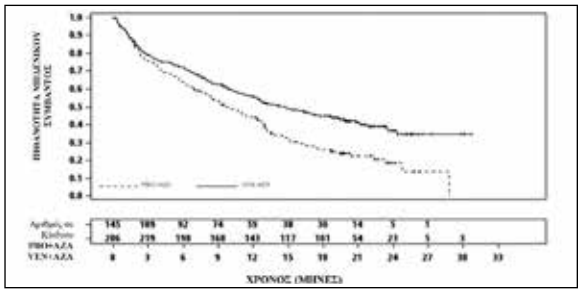
Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μια IRC επιδεικνύοντας ένα συνδυασμένο ORR της τάξης του 70% (Σκέλος A: 70%, Σκέλος B: 69%). Ένας ασθενής (αποτυχία σε ibrutinib) πέτυχε πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του μυελού. Το ORR για ασθενείς με έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53* ήταν 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) στο Σκέλος A και 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) στο Σκέλος B. Για ασθενείς χωρίς έλλειψη 17p και/ή μετάλλαξη στο *TP53*, το ORR ήταν 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) στο Σκέλος A και 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) στο Σκέλος B. Η διάμεσος OS και DOR δεν επιτεύχθηκαν με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 14,3 μήνες για το Σκέλος A και 14,7 μήνες για το Σκέλος B. Είκοσι 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. *Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία:* Το Venetoclax μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ή με συννοσηρότητες που απέκλειαν τη χρήση εντατικής επαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) της τάξης του 2-3, σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική συννοσηρότητα, μέτριο ηπατική δυλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) < 45 ml/min ή άλλη συννοσηρότητα. *Venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ - μελέτη M15-656 (VIALE-A):* Η μελέτη VIALE-A ήταν μια τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς της μελέτης VIALE-A ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα 3 ημερών ημερησίας τιτλοποίησης έως την τελική δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2) και έλαβαν από του στόματος venetoclax 400 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1-28 συν αζακιτιδίνη 75 mg/m^2 είτε ενδοφλεβίως είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28-ημέρων ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη για TLS και νοσηλεύτηκαν για παρακολούθηση. Μόλις η αξιολόγηση του μυελού των οστών επιβεβαίωνε την ύφεση, η οποία οριζόταν ως λιγότερο από 5% λευχαιμικούς βλάστες με κυτταροπενία 4ου βαθμού μετά τη θεραπεία του Κύκλου 1, το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο διακόπτονταν έως και 14 ημέρες ή έως ότου επιτευχθεί ANC ≥ 500/μικρολίτρο και αριθμός αιμοπετάλιων ≥50 × 10^3/μικρολίτρο. Για ασθενείς με ανθεκτική νόσο στο τέλος του Κύκλου 1, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του μυελού των οστών μετά τον Κύκλο 2 ή 3 και ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Η αζακιτιδίνη επαναλήφθηκε την ίδια ημέρα με το venetoclax ή το εικονικό φάρμακο μετά τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση της δόσης της αζακιτιδίνης εφαρμόστηκε στην κλινική δοκιμή για τη διαχείριση της αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της αζακιτιδίνης). Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν κύκλους θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 431 ασθενείς: 286 στο σκέλος venetoclax + αζακιτιδίνη και 145 στο σκέλος εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη. Συνολικά, η διάμεσος ηλικία ήταν 76 έτη (εύρος: 49 έως 91 έτη), το 76% ήταν λευκοί, το 60% ήταν άνδρες και η κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 για το 55% των ασθενών, 2 για το 40% των ασθενών και 3 για το 5% των ασθενών. Το 75% των ασθενών είχαν *de novo* ΟΜΛ και το 25% δευτεροπαθή ΟΜΛ. Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 29% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών < 30%, το 22% των ασθενών είχε αριθμό βλαστών μυελού των οστών ≥ 30% - < 50% και το 49% είχε ≥ 50%. Ενδιάμεσος ή φτωχός κυτταρογενετικός κίνδυνος υπήρχε στο 63% και 37% των ασθενών, αντίστοιχα. Εντοπίστηκαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις: Μεταλλάξεις *TP53* στο 21% (52/249), μετάλλαξη *IDH1* ή *IDH2* στο 24% (89/372), 9% (34/372) με *IDH1*, 16% (58/372) με *IDH2*, 16% (51/314) με *FLT3* και 18% (44/249) με *NPM1*. Τα πρωτεύοντα καταληλτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS), μετρούμενη από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και το σύνθετο ποσοστό πλήρους ύφεσης (πλήρης ύφεση + πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης [CR+CRi]). Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης κατά το χρόνο της ανάλυσης ήταν 20,5 μήνες (εύρος: < 0,1 έως 30,7 μήνες). Το venetoclax + αζακιτιδίνη κατέδειξε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη (P <0,001). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη VIALE-A

Καταληλτικό σημείο	Venetoclax + αζακιτιδίνη	Εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη
Συνολική επιβίωση[a]	(N=286)	(N=145)
Αριθμός συμβαμάτων n (%)	161 (56)	109 (75)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Αναλογία κινδύνου[β] (95% CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
Τιμή p[δ]	< 0,001	
Ποσοστό CR+CRi[γ]	(N=147)	(N=79)_
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57, 73)	(16, 36)
Τιμή p[δ]	< 0,001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων > 1.000/μικρολίτρο, αιμοπετάλια > 100.000/μικρολίτρο, ανεξαρτησία από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μυελός των οστών με < 5% βλαστών. Απουσία κυκλοφορούντων βλαστών και βλαστών με ραβδία του Auer, απουσία εξωμυελικής νόσου, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης.
[a]Εκτίμηση Kaplan-Meier στη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληλτικής ημερομηνίας 4 Ιανουαρίου 2020).
[β]Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου + αζακιτιδίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την κυτταρογενετική (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος) και την ηλικία (18- < 75, ≥ 75), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρωματοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.
[γ]Το ποσοστό CR+CRi προέρχεται από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 226 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με 6 μήνες παρακολούθησης κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση (δεδομένα καταληλτικής ημερομηνίας 1 Οκτωβρίου 2018).
[δ]Η τιμή P προκύπτει από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση την ηλικία (18- < 75, ≥ 75) και τον κυτταρογενετικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση.

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης για τη VIALE-A



Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

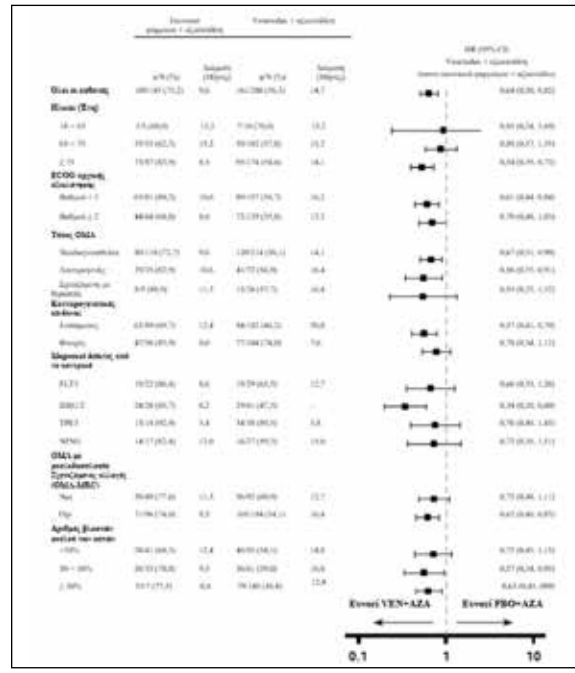
Πίνακας 16: Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη VIALE-A

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + αζακιτιδίνη N=286	Εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη N=145
Ποσοστό CR n (%) (95% CI) Τιμή p[a] Διάμεση DOR[β], μήνες (95% CI)	105 (37) (31, 43) < 0,001 17,5 (15,3, -)	26 (18) (12, 25) 13,3 (8,5, 17,6)
Ποσοστό CR+CRi n (%) (95% CI) Διάμεση DOR[β], μήνες (95% CI)	190 (66) (61, 72) 17,5 (13,6, -)	41(28)(21, 36) 13,4 (5,8, 15,5)
Ποσοστό CR+CRi κατά την έναρξη του Κύκλου 2, n (%) (95% CI)	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
Τιμή p[a]	< 0,001	
Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετάγγιση, αιμοπετάλια n (%) (95% CI)	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
Τιμή p[a]	< 0,001	
Ποσοστό ανεξαρτησίας από μετάγγιση, ερυθρά αιμοσφαίρια n (%) (95% CI)	171(60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
Τιμή p[a]	< 0,001	
Ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD[δ] n (%) (95% CI)	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
Τιμή p[a]	< 0,001	
Επιβίωση χωρίς συμβάν Αριθμός συμβαμάτων, n (%) Διάμεσο EFS[ε], μήνες (95% CI)	191 (67) 9,8 (8,4, 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6, 9,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)[γ]	0,63 (0,50, 0,80)	
Τιμή p[τ]	< 0,001	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση , CRi = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκτηση της αιματολογικής εξέτασης, DOR = διάρκεια της ανταπόκρισης, FLT = κινάση τυροσίνης τύπου FMS, IDH = ισοκιτρική αφυδρογονάση, MRD = ελάχιστη/μετρήσιμη υπολειμματική νόσος, n = αριθμός ανταποκρίσεων ή αριθμός συμβαμάτων, - = δεν επιτεύχθηκε.
H CR (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων > 1.000/μικρολίτρο, αιμοπετάλια >100.000/μικρολίτρο, ανεξαρτησία από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μυελός των οστών με < 5% βλαστών. Απουσία κυκλοφορούντων βλαστών και βλαστών με ραβδία του Auer, απουσία εξωμυελικής νόσου.
Η ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ορίστηκε ως περίοδος τουλάχιστον 56 συνεχόμενων ημερών (≥ 56 ημέρες) χωρίς μεταγγίσεις μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης και κατά ή πριν από την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης + 30 ημέρες ή πριν από την υποτροπή ή την εξέλιξη της νόσου ή πριν από την έναρξη θεραπείας μετά τη θεραπεία, όποιο από αυτά συμβεί νωρίτερα.
[a]Η τιμή P προκύπτει από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση την ηλικία (18- < 75, ≥ 75) και τον κυτταρογενετικό κίνδυνο (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση.
[β]Ως DOR (διάρκεια της ανταπόκρισης) ορίστηκε ο χρόνος από την πρώτη ανταπόκριση της CR για DoR της CR, από την πρώτη ανταπόκριση της CR ή της CRi για DoR της CR+CRi, έως την πρώτη ημερομηνία επιβεβαιωμένης μορφολογικής υποτροπής, επιβεβαιωμένης εξέλιξης νόσου ή θανάτου λόγω εξέλιξης της νόσου, όποιο από αυτά συμβεί νωρίτερα. Η διάμεση DOR προκύπτει από την εκτίμηση Kaplan-Meier.
[γ]Η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου (venetoclax + αζακιτιδίνη έναντι εικονικού φαρμάκου + αζακιτιδίνη) βασίζεται σε μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την ηλικία (18- < 75, ≥ 75) και την κυτταρογενετική (ενδιάμεσος κίνδυνος, φτωχός κίνδυνος), όπως ορίστηκε κατά την τυχαιοποίηση. Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία log rank, στρωματοποιημένη με βάση τους ίδιους παράγοντες.
[δ]Ως ποσοστό ανταπόκρισης CR+CRi MRD ορίζεται ως το % των ασθενών που πέτυχαν CR ή CRi και επέδειξαν ανταπόκριση MRD $<10^{-3}$ βλαστών στον μυελό των οστών, όπως προσδιορίζεται από μια τυποποιημένη, κεντρική, πολύχρωμη ανάλυση κυτταρομετρίας ροής.
[ε]Εκτίμηση Kaplan-Meier.

Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη FLT3, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 72% (21/29, [95% CI: 53, 87]) και 36% (8/22, [95% CI: 17, 59]) στα σκέλη venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα (p = 0,021). Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη IDH1/IDH2, τα ποσοστά CR+CRi ήταν 75% (46/61, [95% CI: 63, 86]) και 11% (3/28, [95% CI: 2, 28]) στα σκέλη venetoclax + αζακιτιδίνη και εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη, αντίστοιχα (p< 0,001). Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη, το 49% (71/144) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετάγγιση. Από τους ασθενείς με εξάρτηση από τη μετάγγιση αιμοπετάλιων κατά την έναρξη της θεραπείας και θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη, το 50% (34/68) απέκτησε ανεξαρτησία από τη μετάγγιση. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 1,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 9,9 μήνες) με τη θεραπεία με venetoclax + αζακιτιδίνη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι βέλτιστη ανταπόκριση CR ή CRi ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 0,6 έως 24,5 μήνες).

Εικόνα 6: Forest plot της συνολικής επιβίωσης σε υποομάδες της VIALE A



- = Δεν επιτεύχθηκε.
Για το προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο OS στην υποομάδα μετάλλαξης IDH1/2, p< 0,0001 (μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank).
Η μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (HR) φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα.

Venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ή δεσιταβίνη για τη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ - μελέτη M14 358: Η μελέτη M14 358 ήταν μια μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 1/2 του venetoclax σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη (n=84) ή δεσιταβίνη (n=31) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν venetoclax μέσω ημερήσιας τιτλοποίησης έως την τελική δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως Η χορήγηση αζακιτιδίνης στη M14 358 ήταν παρόμοια με εκείνη της τυχαιοποιημένης μελέτης VIALE A. Η δεσιταβίνη σε δόση των 20 mg/m2 χορηγήθηκε ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1 5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 40,4 μήνες (εύρος: 0,7 έως 42,7 μήνες) για venetoclax + δεσιταβίνη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με venetoclax + δεσιταβίνη ήταν 72 έτη (εύρος: 65 86 έτη), 87% ήταν λευκοί, 48% ήταν άνδρες και 87% είχαν βαθμολογία ECOG 0 ή 1. Το ποσοστό CR+CRi ήταν 74% (95% CI: 55, 88) σε συνδυασμό με δεσιταβίνη. 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. Από τους 283 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή VIALE-A (ακέλος venetoclax + αζακιτιδίνη), το 96% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 60% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Από τους 31 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κλινική δοκιμή M14-358, το 100% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 26% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. 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 Λεμφοκυττταρική Λευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Venclyxto σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία ΟΜΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **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:** 06/2021

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

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον 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: Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας: Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 500 μικρογραμμάρια/ml. Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του τμήματος της ιντερφερόνης άλφα-2β στην ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β προκύπτει από την ομοιοπολική σύζευξη της πρωτεΐνης ιντερφερόνη άλφα-2β, που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύπαρα Escherichia coli, με τμήμα μορίου μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (mPEG). Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας (βλ. παράγραφο 5.1). Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 10 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά ml. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**: Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (ενέσιμο). Διαυγές, άχρωμο προς ανοικτό κίτρινο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**: Το Besremi ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας (polycythaemia vera, PV) σε ενήλικες ασθενείς χωρίς συμπτωματική σπληνομεγαλία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**: Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της νόσου. Δοσολογία: *Φάση πιλοδότησης:* Η δόση πρέπει να πιλοποιείται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 100 μικρογραμμάρια (ή 50 μικρογραμμάρια για ασθενείς που λαμβάνουν άλλη κυτταρομειωτική θεραπεία). Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά κατά 50 μικρογραμμάρια κάθε δύο εβδομάδες (παράλληλα, η άλλη κυτταρομειωτική αγωγή θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά, αναλόγως), μέχρι να σταθεροποιηθούν οι αιματολογικές παράμετροι (αιματοκρίτης < 45%, αιμοπετάλια < 400 x 109/l και λευκοκύτταρα < 10 x 109/l). Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 500 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα με ένεση κάθε δύο εβδομάδες. Η φλεβοτομή ως θεραπεία διάσωσης για την κανονικοποίηση της υπεργλοιότητας του αίματος ενδέχεται να είναι απαραίτητη. *Φάση συντήρησης:* Η δόση στην οποία θα επιτευχθεί σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων θα πρέπει να συνεχίσει να χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες για τουλάχιστον 1,5 χρόνο. Μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να προσαρμοστεί η δόση και/ή να παραταθεί το μεσοδιάστημα χορήγησης έως τις τέσσερις εβδομάδες, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Αν εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία, θα πρέπει να μειωθεί η χορηγούμενη δόση ή να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία, μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατόπιν, θα πρέπει να ξαναρχίσει η θεραπεία, με δόση χαμηλότερη από τη δόση που προκάλεσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν παρατηρηθεί αύξηση στις τιμές των αιματολογικών παραμέτρων (αιματοκρίτης, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα), η δόση και/ή το μεσοδιάστημα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμοστούν εξατομικευμένα. Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηπατική δυσλειτουργία:* Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (δηλ. σταδίου Α κατά Child-Pugh), έχει αποδειχθεί ασφαλές ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ενήλικες ασθενείς με ελαφρά ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (δηλ. σταδίου Β ή C κατά Child-Pugh) και αντενδείκνυται για αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Όταν η αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και επιμένουσα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται. Εάν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική παρά τη μείωση της δόσης, ή εάν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β) (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ενήλικες ασθενείς με ελαφρά (GFR 60-89 ml/min) ή μέτρια (GFR 30-59 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με βαριά (GFR 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται μειωμένη αρχική δόση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β ίση με 50 μικρογραμμάρια. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). *Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). *Παχύσαρκοι ή ελλιποβαρείς ασθενείς:* Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει προσδιοριστεί σε παχύσαρκους και ελλιποβαρείς ασθενείς. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για αυτούς τους ασθενείς. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Besremi σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4). Τρόπος χορήγησης: Για υποδόρια χρήση. Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία και μπορεί να χορηγηθεί από ιατρό, νοσηλευτή, συγγενικό πρόσωπο του ασθενή ή και από τον ίδιο τον ασθενή, εφόσον έχουν εκπαιδευτεί στη χορήγηση υποδόριων ενέσεων με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Η συνιστώμενη θέση ένεσης είναι η δέρμα της κοιλιάς, σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών γύρω από τον ομφαλό, ή ο μηρός. Μην κάνετε την ένεση σε περιοχές του δέρματος όπου υπάρχει ερεθισμός, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές. Η πένα μπορεί να ρυθμιστεί ανά διαβαθμίσεις των 50 μικρογραμμαρίων, ώστε να χορηγεί δόσεις των 50 έως 250 μικρογραμμαρίων ή των 50 έως 500 μικρογραμμαρίων. **4.3 Αντενδείξεις**: • Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 • Προϋπάρχουσα νόσος του θυρεοειδούς, εκτός εάν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με συμβατική αγωγή • Παρουσία ή ιστορικό βαριάς ψυχιατρικής διαταραχής, και ιδιαιτέρως βαριάς κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας • Βαριά προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος (δηλ. μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (≥ στάδιο 2 κατά NYHA), σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, σημαντική στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, ασταθής στηθάγχη), ή πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή έμφραγμα του μυοκαρδίου • Ιστορικό ή παρουσία αυταπόνοσου νοσήματος • Ανοσοκατεταλμένοι λήπτες μοσχεύματος • Συνδυασμός με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5) • Μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος (Β ή C κατά Child-Pugh) • Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min) **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. Φάση πιλοδότησης δόσης: Η συνιστώμενη δοσολογία για τη φάση πιλοδότησης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β (βλ. παράγραφο 4.2) καταλήγει σε παρατεταμένο χρόνο για την επίτευξη της εξατομικευμένης βέλτιστης δόσης σε σύγκριση με την υδροξυκαρβαμίδη. Σε μια κλινική μελέτη για την ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία, η λήξη της φάσης μέσης εξατομικευμένης πιλοδότησης για τη ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β επιτεύχθηκε μετά από περίπου 3,7 μήνες, ενώ για την υδροξυκαρβαμίδη μετά από περίπου 2,6 μήνες θεραπείας. Επομένως, άλλα προϊόντα (π.χ. υδροξυκαρβαμίδη) ενδεχομένως να είναι προτιμότερα σε ασθενείς για τους οποίους είναι απαραίτητη η πρώιμη μείωση σε αυξημένες τιμές αίματος προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν θρόμβωση και αιμορραγία. Κατά τη διάρκεια της φάσης πιλοδότησης, η αποτελεσματικότητα να μειωθεί ο καρδιαγγειακός και ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος της υποκείμενης νόσου ενδεχομένως να μην τεκμηριωθεί πλήρως. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως κατά τη διάρκεια της φάσης πιλοδότησης. Γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβάνοντας προσδιορισμό του επιπέδου αιματοκρίτη, αριθμού λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά και μετά την επίτευξη της εξατομικευμένης βέλτιστης δόσης. Η φλεβοτομή ως θεραπεία διάσωσης για την κανονικοποίηση της υπεργλοιότητας του αίματος ενδέχεται να είναι απαραίτητη. Ενδοκρινικό σύστημα: Πριν ξεκινήσει η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, εάν προϋπάρχει νόσος του θυρεοειδούς, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και να ελέγχεται με συμβατική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν συμπτώματα ενδοκιτικά δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στη διάρκεια της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Αν τα επίπεδα της TSH μπορούν να ελεγχθούν ώστε να παραμένουν στο φυσιολογικό εύρος, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί. Στη διάρκεια αγωγής με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που έχουν την πάθηση και δεν μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά με φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την πάθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής και δεν μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόψουν την αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαιτέρως κατάθλιψη, έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β κατά το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ, μεταξύ των οποίων αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρα αυτοκτονίας, επιθετικότητα, διπολική διαταραχή, μανία και σύγχυση έχουν παρατηρηθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών και, εάν εμφανίσουν παρόμοια συμπτώματα, θα πρέπει να εξασφαλίζεται θεραπευτική αντιμετώπιση από τον θεράποντα ιατρό. Εάν επιδεινωθούν τα ψυχιατρικά συμπτώματα, συνιστάται η διακοπή της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με παρουσία ή ιστορικό βαριάς ψυχιατρικής διαταραχής, και ιδιαιτέρως βαριάς κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Καρδιαγγειακό σύστημα: Καρδιακά συμβάματα όπως καρδιομυοπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή και ισχαιμικές διαταραχές των στεφανιαίων αρτηριών έχουν συσχετισμό με την αγωγή με ιντερφερόνες άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές διαταραχές ή ιστορικό καρδιαγγειακών διαταραχών συνιστάται να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και σε ασθενείς που έχουν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.3). Αναπνευστικό σύστημα: Διαταραχές του αναπνευστικού όπως πνευμονική διήθηση, πνευμονίτιδα, πνευμονία ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που θα εκδηλώσουν αναπνευστικά συμπτώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και, αν χρειάζεται, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οπτικό σύστημα: Σοβαρές οφθαλμολογικές διαταραχές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή, αποκόλληση του αμφιβληστροειδή και απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας του αμφιβληστροειδή που μπορεί να προκαλέσουν τύφλωση έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, ιδιαιτέρως οι ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή υπέρταση. Κάθε ασθενής που παραπονείται για μείωση ή απώλεια όρασης, ή αναφέρει οποιοδήποτε άλλο οφθαλμολογικό σύμπτωμα, θα πρέπει να υποβάλλεται αμέσως σε οφθαλμολογική εξέταση. Αν ο ασθενής εκδηλώσει νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οξεία υπερευαισθησία: Σοβαρές, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ., κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσύσπαση, αναφυλαξία) έχουν παρατηρηθεί σπανίως κατά την αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα. Εάν συμβεί αυτό, θ θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται αμέσως η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Τα παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της αγωγής. Ηπατική λειτουργία: Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα έχει συσχετιστεί με ηπατοτοξικότητα που χαρακτηρίζεται από πιθανώς σημαντικές αυξήσεις σε ηπατικά ένζυμα. Ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς προαβεβλημένους από του ιό της ηπατίτιδας C αναφέρθηκε με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Αυξήσεις στα επίπεδα της ALT (≥3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού), της AST (≥3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού), της γτ GGT (≥3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού) και της χολερυθρίνης (>2 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Αυτές οι αυξήσεις ήταν ως επί το πλείστον παροδικές και συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας. Έχουν αναφερθεί ηπατικές διαταραχές μετά από μακροχρόνια αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία. Η θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται όταν, παρά τη μείωση της δόσης, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν σημεία όρασης της ηπατικής ανιπρρόπνοης κατά τη θεραπεία, η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος (βλ. παράγραφο 4.3). Νεφρική λειτουργία: Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται, ανεξάρτητα από τη δόση έναρξης και τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν παρουσιαστεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στη διάρκεια της θεραπείας, η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3). Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στα δόντια και στους βλεννογόνους του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν επιμελώς τα δόντια τους δύο φορές την ημέρα και να κάνουν τακτικά οδοντιατρικό έλεγχο. Δερματολογικές διαταραχές: Η χρήση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σχετίζεται με δερματολογικές διαταραχές (κνησμός, αλωπεκία, εξάνθημα, ερύθημα, ψωρίαση, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, υπερκεράτωση, υπερίδρωση). Αν εμφανιστούν δερματολογικές διαταραχές, ή επιδεινωθούν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Έκδοχα: Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Μεγάλες δόσεις πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και μόνον εάν είναι απαραίτητο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση). Το Besremi περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή θεωρείται «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**: Ένζυμα που εμπλέκονται στον καταβολισμό των πρωτεϊνών θεωρείται ότι συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Η συμμετοχή των πρωτεϊνών μεταφοράς στην απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν είναι γνωστή. Έχει καταδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα επηρεάζει τη δραστηριότητα των ισοενζύμων CYP1A2 και CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. *Μελέτες αλληλεπίδρασης για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα:* Η συγχορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α με τελμπιβουδίνη σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Η θεραπεία με συνδυασμό τελμπιβουδίνης και ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση 180 μικρογραμμαρίων πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες σε υγιή άτομα (άρρενες) δεν έδειξε καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ της μεφαινυτοΐνης, δαψόνης, δεβρισοκίνης και τολβουταμίδης, υποδεικνύοντας ότι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α δεν έκει καμία επίδραση στην ιν νίνο μεταβολική δραστηριότητα των ισοενζύμων 3A4, 2C9, 2C19 και 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση 25% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη θεοφυλλίνη (υπόστρωμα CYP1A2), υποδεικνύοντας ότι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α είναι ανασταλέας της δραστηριότητας του CYP1A2. Η συγχορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β δεν έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση με τις ουσίες τολβουταμίδη (υπόστρωμα CYP2C9), μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4), δαψόνη (υπόστρωμα N-ακετυλοτρανσφεράσης), ενώ έδειξε μέτρια αύξηση της έκθεσης στην καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2) και στη δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6). Συνεπώς, η συγχορήγηση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β με υποστρώματα του CYP1A2 θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, κυρίως με ουσίες που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, όπως είναι η θεοφυλλίνη και η μεθαδόνη. Ομοίως, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση υποστρωμάτων του CYP2D6 (π.χ., βορ-

τιοξετίνη, ρισπεριδόνη) σε συνδυασμό με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ενδέχεται να αναστείλει τη δραστηριότητα των ενζύμων CYP1A2 και CYP2D6 και συνεπώς μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Δεν θα πρέπει να απαιτείται προσαρμογή στη δόση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β όταν χορηγείται παράλληλα με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9/19, CYP3A4 ή της N-ακετυλοτρανοφεράσης. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς/χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Παρκωπτιά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, εκτός εάν έχουν λάβει άλλες οδηγίες από τον ιατρό. Κύηση: Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση ιντερφερόνης άλφα σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β μπορεί να έχει την ίδια επίδραση, το Besremi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2βαπεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Besremi λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β στη γονιμότητα γυναικών ή ανδρών. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Besremi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, υπνηλία ή ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Besremi, θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λευκοπενία (19,1%), θρομβοπενία (18,5%), αρθραλγία (12,9%), κόπωση (12,4%), αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (11,2%), γριπποδής συνδρομή (10,7%), μυαλγία (10,7%), πυρεξία (8,4%), κνησμός (8,4%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (8,4%), αναιμία (7,9%), πόνος στα άκρα (6,7%), αλωπεκία (6,7%), ουδετεροπενία (6,7%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (6,2%), κεφαλαλγία (6,2%), διάρροια (5,6%), ρίγη (5,1%), ζάλη (5,1%) και αντίδραση της θέσης ένεσης (5,1%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κατάθλιψη (1,1%), κολπική μαρμαρυγή (1,1%) και οξεία αγχώδης διαταραχή (0,6%). Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β σε 178 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυπραιμία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ομαδοποιηθεί ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης ως (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**: *συχνές:* λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, *όχι συχνές:* στοματικός έρπης, έρπης ζωστήρας, καντιντίαση του στόματος, ιγμορίτιδα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κριθαράκι, ονυχομυκητίαση. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**: *πολύ συχνές:* λευκοπενία, θρομβοπενία. *συχνές:* πανκυπαροπενία, ουδετεροπενία, αναιμία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** *όχι συχνές:* νόσος του Basedow, σαρκοείδωση, *πολύ σπάνιες:* ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα#, *μη γνωστές:* νόσος Vogt-Koyanagi-Harada#, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας#**. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος**: *συχνές:* υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα, *όχι συχνές:* σακχαρώδης διαβήτης#. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**: *συχνές:* υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη όρεξη. **Ψυχιατρικές διαταραχές**: *συχνές:* κατάθλιψη, επιθετικότητα#, αϋπνία, άγχος, μεταβολή διάθεσης, διακυμάνσεις συναισθηματικής διάθεσης, νωθρότητα, *όχι συχνές:* απόπειρα αυτοκτονίας#, αυτοκτονικός ιδεασμός#, συγχυτική κατάσταση#, οξεία στρεσογόνος διαταραχή, ψευδαισθήσεις, συναισθηματική δυσφορία, νευρικότητα, απάθεια, εφιάλτες, ευερεθιστότητα, *σπάνιες:* διπολική διαταραχή#, μανία#. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** *συχνές :* κεφαλαλγία, ζάλη, υπαισθησία, υπνηλία, παραισθησία, *όχι συχνές:* πολυνευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, ριζίτιδα, ημικρανία, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, τρόμος, αύρα. **Οφθαλμολογικές διαταραχές:** *συχνές:* ξηροφθαλμία, *όχι συχνές:* αιμορραγία του αμφιβληστροειδή#, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή#, προβλήματα όρασης, οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, δυσφορία του οφθαλμού, έκζεμα βλεφάρων, *σπάνιες:* αμφιβληστροειδοπάθεια#, οπτική νευροπάθεια#, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας#, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας#. *πολύ σπάνιες:* τύφλωση#. *μη γνωστές:* αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς#. **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**: *όχι συχνές:* κώφωση, εμβοές, ίλιγγος. **Καρδιακές διαταραχές**: *συχνές:* κολπική μαρμαρυγή, *όχι συχνές:* έμφραγμα του μυοκαρδίου#, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ενδοκαρδιακός θρόμβος, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, καρδιαγγειακή διαταραχή, *σπάνιες:* καρδιομυοπάθεια#, στηθάγχη#, *πολύ σπάνιες:* ισχαιμία του μυοκαρδίου#. **Αγγειακές διαταραχές**: *συχνές:* μικροαγγειοπάθεια, *όχι συχνές:* σύνδρομο Raynaud, υπέταση, αιμάτωμα, έξαψη. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**: *συχνές:* δύσπνοια, *όχι συχνές:* πνευμονίτιδα, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού, *πολύ σπάνιες:* πνευμονικική διήθηση#, *μη γνωστές:* πνευμονικί ίνωση#, πνευμονία#, πνευμονική αρτηριακή υπέταση#*. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**: *συχνές:* διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, ξηροστομία, *όχι συχνές:* γαστρίτιδα, διαταραχή του κοιλιακού τοιχώματος, μετεωρισμός, συχνές κενώσεις, οδυνοφαγία, αιμορραγία των ούλων. *μη γνωστές:* οδοντικές διαταραχές#, περιοδοντική νόσος#. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**: *πολύ συχνές:* αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση. *συχνές:* ηπατική διαταραχή, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, *όχι συχνές:* ηπατοτοξικότητα, τοξική ηπατίτιδα, ηπατομεγαλία, *σπάνιες:* ηπατική ανεπάρκεια#. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**: *συχνές:* κνησμός, αλωπεκία, εξάνθημα, ερύθημα, ψωρίαση, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, υπερκεράτωση, υπερίδρωση, ξηροδερμία, *όχι συχνές:* αντίδραση φωτοευαισθησίας, απολέπιση του δέρματος, δυστροφία όνυχα, *μη γνωστές:* αποχρωματισμός του δέρματος#. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**: *πολύ συχνές:* αρθραλγία, μυαλγία, *συχνές:* σύνδρομο Sjogren, αρθρίτιδα, πόνος στα άκρα, μυοσκελετικός πόνος, οστικός πόνος, μυϊκοί σπασμοί, *όχι συχνές:* μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία, άλγος στη βουβωνική χώρα. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**: *όχι συχνές :* αιμορραγική κυστίτιδα, δυσουρία, επιπακτική ούρηση, κατακράτηση ούρων. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**: *όχι συχνές:* στυτική δυσλειτουργία, αιματοσπερμία. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**: *πολύ συχνές:* γριπποδής συνδρομή, κόπωση, *συχνές:* πυρεξία, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, εξαισθένηση, ρίγη, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, ερύθημα της θέσης ένεσης, *όχι συχνές:* πόνος της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, ευαισθησία στις αλλαγές του καιρού, *μη γνωστές:* υπέρχρωση γλώσσας#. **Παρακλινικές εξετάσεις**: *συχνές:* αντίσωμα κατά του θυρεοειδούς θετικό, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, αντιπυρηνικό αντίσωμα θετικό, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος. *όχι συχνές:* αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, θετική δοκιμασία Coombs, μειωμένο σωματικό βάρος. # *Έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα.* * *Επισήμανση της κατηγορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη, βλ. παρακάτω Πνευμονική αρτηριακή υπέταση.* **n.x., κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσύσπαση ή αναφυλαξία.* Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:* Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι πιο συχνές ενέργειες (καθώς και ο αριθμός των ασθενών, η συχνότητα επίπτωσης, ο βαθμός βαρύτητας, η αναγκαιότητα προσαρμογής της δόσης και η έκβαση) που αναφέρθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β.

Πίνακας 1. Πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

Κλινικές μελέτες για τη ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β							
AE > 10% Π.Ο.	N (%)	IR	Βαθμός βαρύτητας κατά CTCAE ≥3 N (%)	Μείωση δόσης N (%)	Προσωρινή διακοπή φαρμάκου N (%)	Οριστική διακοπή φαρμάκου N (%)	Ανάρρωση N (%)
	(N=178)						
Λευκοπενία	34 (19,1)	27,2	3 (8,8)*	23 (67,6)	7 (20,6)	δ,α,	33 (97,1)
Θρομβοπενία	33 (18,5)	15,0	4 (12,1)*	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	31 (94,0)
Αρθραλγία	23 (12,9)	8,5	1 (4,3)*	4 (17,4)	4 (17,4)	2 (8,7)	22 (95,7)
Κόπωση	22 (12,4)	10,1	δ,α,	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)
Γριπποδής συνδρομή	19 (10,7)	6,3	δ,α,	3 (15,8)	3 (15,8)	δ,α,	18 (94,7)
Μυαλγία	19 (10,7)	6,0	δ,α,	6 (31,6)	1 (5,3)	δ,α,	18 (94,7)

** Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 κατά CTCAE (απειλητικά για τη ζωή ή που οδηγούν σε αναπηρία) ή βαθμού 5 (θάνατος).* Συντμήσεις: CTCAE, κοινά κριτήρια ορολογίας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δ.α., δεν αναφέρθηκε, AE, ανεπιθύμητη ενέργεια, Π.Ο., προτιμώμενος όρος, IR, επίπτωση μέσου όρου ανεπιθύμητων ενεργειών ανά 100 ασθενείς τον χρόνο, N, αριθμός ασθενών.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διαταραχές κατά τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ιντερφερόνης άλφα, και έχουν επίσης αναφερθεί στο 15,2% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι πιο συχνές γαστρεντερικές διαταραχές που αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες είναι διάρροια (5,1%, συχνότητα επίπτωσης: 2,8 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) και ναυτία (4,5%, συχνότητα επίπτωσης: 1,6 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο). *ΚΝΣ:* Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, παρουσιάστηκαν δύο περιστατικά σοβαρής κατάθλιψης (1,1%, συχνότητα επίπτωσης: 0,4 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο). Οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως μετά την οριστική διακοπή του φαρμάκου. Ένας ασθενής, που παρουσίασε σοβαρή οξεία στρεσογόνο διαταραχή (0,6%, συχνότητα επίπτωσης: 0,2 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) μέτριας βαρύτητας, ανάρρωσε πλήρως αφού μειώθηκε η δόση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα έχουν αναφερθεί επιδράσεις στο ΚΝΣ που περιλαμβάνουν απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικό ιδεασμό, επιθετικότητα, διπολική διαταραχή, μανία και σύγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). *Καρδιαγγειακό σύστημα:* Σπ διάρκεια αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, παρουσιάστηκαν τρία περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής (1,1%, συχνότητα επίπτωσης: 0,5 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) βαρύτητας βαθμού 1 έως 3 σε δύο ασθενείς. Η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β συνεχίστηκε και οι ασθενείς έλαβαν κατάλληλά φάρμακα για την αντιμετώπιση αυτών των συμβαμάτων. Οι ασθενείς ανάρρωσαν από τα δύο συμβάματα, ένα σύμβαμα ήταν συνεχιζόμενο κατά το χρόνο αξιολόγησης. *Αναπνευστικό σύστημα:* Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέτασης (ΠΑΥ) κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέταση, λοίμωξη από HIV, κίρρωση). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα. *Οπτικό σύστημα:* Σοβαρές οφθαλμολογικές διαταραχές έχουν αναφερθεί κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή, αποκόλληση του αμφιβληστροειδή, αποκόλληση του αμφιβληστροειδή και απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά 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. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων , Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **4.9 Υπερδοσολογία**: Στη διάρκεια του προγράμματος κλινικών μελετών, αναφέρθηκε ένα περιστατικό τυχαίας υπερδοσολογίας ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Ο ασθενής έλαβε 10 φορές υψηλότερη δόση έναρξης από τη συνιστώμενη και παρουσίασε συμπτώματα γριπποδους συνδρομής για τρεις ημέρες, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως μη σοβαρά. Ο ασθενής ανάρρωσε πλήρως με χορήγηση παρακεταμόλης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για το φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενή και συμπτωματική θεραπεία, εάν χρειάζεται. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB15. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β είναι μια ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2β συζευγμένη με δίκλωνο μόριο μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (mPEG) με βαθμό υποκατάστασης 1 mole πολυμερούς/mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 60 kDa, εκ της οποίας τα 40 kDa συνιστούν το τμήμα του μορίου PEG. Μηχανισμός δράσης: Η ιντερφερόνη άλφα ανήκει στις ιντερφερόνες τύπου I, που εκδηλώνουν την κυτταρική τους συμπεριφορά με δέσμευση σε ειδικό διαμεβρανικό υποδοχέα που ονομάζεται υποδοχέας ιντερφερόνης άλφα (IFNAR). Η δέσμευση στον υποδοχέα IFNAR εκκινεί μια αλληλουχία μεταγωγής σήματος, κατά την οποία ενεργοποιούνται διάφορες κινάσες, και ιδιαιτέρως η κινάση Janus 1 (JAK1) και η τυροσινοκινάση 2 (TYK2), και οι πρωτεΐνες μορφοτροπέα σήματος και ενεργοποίησης της μεταγραφής (STAT). Η πυρηνική μετατόπιση των πρωτεϊνών STAT ελέγχει διαφορετικά προγράμματα γονιδιακής έκφρασης και έχει διάφορες κυτταρικές επιδράσεις. Έχει αποδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα έχει αναταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών και ινοβλαστικών πρόδρομων κυττάρων του μυελού, και αντιγωνίζεται τη δράση των αυξητικών παραγόντων και άλλων κυτοκινών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη μυελοΐνωσης. Αυτές οι δράσεις ενδέχεται να συμβάλλουν στα θεραπευτικά αποτελέσματα της ιντερφερόνης άλφα στην ιδιοπαθή πολυκυπραιμία. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα δύναται να μειώσει το φορτίο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου *JAK2V617F* σε ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυπραιμία (η σημειακή μετάλλαξη V617F στην κινάση JAK2 είναι χαρακτηριστική της ιδιοπαθούς πολυκυπραιμίας και εντοπίζεται στο 95% περίπου των ασθενών). Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε σχέση με την υδροξυκαρβαμίδη αξιολογήθηκε σε ανοικτή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (PROUD-PV) σε 254 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυπραιμία (PV) (τυχαιοποίηση 1:1). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την προηγούμενη έκθεση σε υδροξυκαρβαμίδη, την ηλικία κατά τη διαλογή (≤ 60 ή > 60 ετών) και την παρουσία θρομβοεμβολικών συμβαμάτων στο παρελθόν. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών στο στάδιο διαλογής για τη μελέτη PROUD-PV.

	Σκέλος θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (n=127)	**Σκέλος θεραπείας ελέγχου (n=127)**
Ηλικία		
Έτη*	58,5 ±10,81	57,9 ±13,10
Φύλο		
Γυναίκες n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Άνδρες n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)

**οι τιμές αντιστοιχούν στη μέση τιμή ±SD.*

Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη (n=160) ή οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη (n=94) τυχαιοποιήθηκαν, προκειμένου να λάβουν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ή υδροξυκαρβαμίδη. Η δόση αυξήθηκε σταδιακά ανάλογα με την ανταπόκριση της νόσου και την ανοχή (για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, από 50 σε 500 μικρογραμμάρια υποδορίως κάθε δύο εβδομάδες). Η μέση δόση μετά από 12 μήνες θεραπείας ήταν 382 (±141)

Φύλο		
Γυναίκες n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Άνδρες n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Φυλή		
Λευκή n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Διάρκεια PV (μήνες)*	12,6 ±24,70	15,7 ±25,65
Φορτίο αλληλόμορφου *JAK2*V617F (%)*	41,9 ±23,49	42,8 ±24,14
Αιματολογικές παράμετροι		
Αιματοκρίτης (%)*	47,8 ±5,22	48,6 ±5,39
Αιμοπετάλια (109/l)*	537,7 ±273,08	516,8 ±254,43
Λευκοκύτταρα (109/l)*	11,5 ±4,76	11,9 ±4,88
Παρουσία σπληνομεγαλίας		
Όχι n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Ναι n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4. Μετά από 36 μήνες θεραπείας, η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ήταν 70,5% και το 52,6% των ασθενών παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση με βελτίωση του φορτίου της νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο φορτίο του αλληλόμορφου JAK2V617F (-22,9%).

Πίνακας 3. Ανταπόκριση νόσου μετά από 24 και 36 μήνες θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

	Σκέλος θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β
	Ανταπόκριση % (η/Ν)
Ασθενείς που έλαβαν **24μηνη** θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β[1]	
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση[α]	70,5 (67/95)
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση[α] **και βελτίωση φορτίου νόσου**[β]	49,5 (47/95)
Ασθενείς που έλαβαν **36μηνη** θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β[2]	
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση[α]	70,5 (67/95)
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση[α] **και βελτίωση φορτίου νόσου**[β]	52,6 (50/95)

[α] ορίζεται ως αιματοκρίτης < 45% χωρίς φλεβοτομή (τουλάχιστον 3 μήνες από τελευταία φλεβοτομή), αιμοπετάλια < 400 x 10^9/l και λευκοκύτταρα < 10 x 10^9/l. [β] ορίζεται ως βελτίωση των κλινικών σημείων που σχετίζονται με τη νόσο (κλινικά σημαντική σπληνομεγαλία) και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο (μικροαγγειακές διαταραχές, κνησμός, κεφαλαλγία). [1] 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 12μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης. [2] 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 24μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

Πίνακας 4. Φορτίο αλληλόμορφου *JAK2*V617F και μεταβολή από αρχικές τιμές στη μελέτη επέκτασης CONTINUATION-PV.

	Σκέλος θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β[1] (n=94)
	Μέση τιμή % (± SD)
Φορτίο αλληλόμορφου *JAK2*V617F	19,7 (±21,29)
Μεταβολή *JAK2*V617F από αρχικά επίπεδα	-22,9 (±24,79)

[1] Ασθενείς που έλαβαν 36μηνη αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUDPV και 24μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης).

μικρογραμμάρια για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Ανταπόκριση της νόσου (που ορίζεται ως αιματοκρίτης <45% χωρίς φλεβοτομή [τουλάχιστον 3 μήνες από την τελευταία φλεβοτομή], αιμοπετάλια <400 x 10^9/l και λευκοκύτταρα < 10 x 10^9/l μετά από 12 μήνες θεραπείας) ήταν 43,1% [53/123 ασθενείς] στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β μετά από 12 μήνες θεραπείας. Σε ανοικτή μελέτη επέκτασης, φάσης IIIb (CONTINUATION-PV) συμμετείχαν 171 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυπραιμία, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη μελέτη PROUD-PV, ώστε να εκτιμηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Ενενήντα πέντε ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (από 50 έως 500 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα υποδορίως κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες). Η μέση δόση μετά από 36 μήνες θεραπείας (12μηνη διάρκεια θεραπείας στη μελέτη PROUD-PV και 24μηνη διάρκεια θεραπείας στη μελέτη επέκτασης) ήταν 363 (±149) μικρογραμμάρια για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Ανταπόκριση στη

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Besremi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυπραιμίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**: Απορρόφηση: Η απορρόφηση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β από τον οργανισμό των ασθενών είναι παρατεταμένη και φθάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό μετά από 3 έως 6 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β κατόπιν υποδόριας χορήγησης δεν έχει διερευνηθεί σε ανθρώπους. Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί έγκυρα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα. Βάσει δεδομένων σε ποιθήκους, είναι περίπου 80%, παρόμοια με την τιμή για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α. Κατανομή: Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ανευρίσκεται κυρίως στην κυκλοφορία και το εξωκυτάριο υγρό, όπως διαπιστώνεται από τον όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (Vd) που είναι 6,6 έως 17 λίτρα σε ασθενείς μετά από υποδόρια χορήγηση (δοσολογικό εύρος 50 - 450 μικρογραμμάρια). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 2,4 ng/ml (με δόση 50 - 80 μικρογραμμαρίων) έως 49 ng/ml (με δόση 450 μικρογραμμαρίων) και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0\infty}$) κυμάνθηκε μεταξύ 28,5 ng.h/ml (με δόση 50 - 80 μικρογραμμαρίων) έως 552,6 ng.h/ml (με δόση 450 μικρογραμμαρίων) στους ασθενείς μετά από υποδόρια χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων παρατηρήθηκε με 25% και 35% για την AUC και την C_{max}, αντίστοιχα, σε υγιείς εθελοντές. Από μελέτες ισοζυγίου μάζας, κατανομής στους ιστούς και ολόσωμες αυτοραδιογραφίες σε αρουραίους, φαίνεται ότι ένα παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) κατανέμεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον μυελό των οστών, επιπρόσθετα με την υψηλή συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα. Βιομετασχηματισμός: Ο μεταβολισμός της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Η προσκόλληση της ιντερφερόνης άλφα-2β σε τμήμα του μορίου διακλαδισμένης πολυαιθυλενογλυκόλης υψηλής μοριακής μάζας (40 kDa) θεωρείται ο κύριος λόγος για τις διαφορές στην αποβολή σε σχέση με τις μη πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες. Μελέτες σε αρουραίους με παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) έδειξαν ότι αποβάλλεται κυρίως από τον νπατικό μεταβολισμό. Η ίδια οδός αποβολής θεωρείται πιθανή και για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α σε ανθρώπους έδειξαν μέτρια αναστολική δράση σε υποστρώματα που μεταβολίζονται από τα CYP1A2 και CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.5). Αποβολή: Η αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Μελέτες με παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) δείχνουν ότι ο νεφρός είναι βασικό όργανο για την απέκκριση ραδιοσημασμένων μεταβολικών προϊόντων (μελέτη σε αρουραίους) και ότι η συστηματική κάθαρση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α στους ανθρώπους είναι περίπου 100 φορές χαμηλότερη από εκείνη της φυσικής, μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α. Μετά από υποδόρια χορήγηση πολλαπλών δόσεων (δοσολογικό εύρος 50 - 450 μικρογραμμάρια), ο τελικός χρόνος ημιζωής της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ασθενείς είναι περίπου 6 έως 10 ημέρες, και η κάθαρση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β είναι 0,023 έως 0,061 l/ώρα. Η συμμετοχή των πρωτεϊνών μεταφοράς στην απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν είναι γνωστή. Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα: Στο δοσολογικό εύρος από 24 έως 270 μικρογραμμάρια, η C_{max} της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση, στο πλαίσιο φαρμακοκινητικής μελέτης σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης υψηλότερη από την αναλογική. Η μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ήταν 35% (C_{max}) και 25% (AUC). Ηπατική δυσλειτουργία: Έχουν δημοσιευτεί συγκρίσιμο προφίλ έκθεσης και φαρμακοκινητικής για ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) σε ασθενείς με κίρρωση (βαθμού A κατά Child-Pugh) και σε μη κιρρωτικούς ασθενείς. Δεν έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ασθενείς ηπατική δυσλειτουργία αυξημένης βαρύτητας. Νεφρική δυσλειτουργία: Το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) έχει αξιολογηθεί μόνο για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα. Ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, που λάμβαναν 180 μικρογραμμάρια πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα, παρουσίασαν συγκρίσιμα ή 60% υψηλότερα επίπεδα έκθεσης του φαρμάκου στο πλάσμα, αντίστοιχα, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε 13 ασθενείς με ESRD που έχρηζαν χρόνιας αιμοκάθαρσης, η χορήγηση 135 μικρογραμμαρίων πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα οδήγησε σε 34% χαμηλότερη έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν εφάπαξ δόση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β ίση με 1,0 μικρογραμμάριο/kg έδειξαν αυξημένη συσχέτιση των παραμέτρων C_{max}, AUC και χρόνου ημιζωής με τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Μετά από πολλαπλές δόσεις πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β (1,0 μικρογραμμάριο/kg χορηγούμενο υποδόρια κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες), η κάθαρση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β μειώθηκε κατά μέσο όρο 17% και 44% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση τα δεδομένα για την εφάπαξ δόση, η κάθαρση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία που δεν έκαναν αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που έκαναν αιμοκάθαρση. Ηλικιωμένοι ασθενείς: Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη χρήση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ηλικιωμένα άτομα. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών PROUD-PV και CONTINUATION-PV σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο, τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση και την ανοχή, δεν θεωρείται απαραίτητο να προσαρμοστεί η δόση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για έναρξη της θεραπείας σε ηλικιωμένα άτομα. Παχύσαρκοι ή ελλιποβαρείς ασθενείς: Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει προσδιοριστεί σε παχύσαρκους και ελλιποβαρείς ασθενείς. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**: Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιντερφερόνες άλφα προκαλούν αποβολή του εμβρύου σε πρωτεύοντα θηλαστικά και αναμένεται ότι η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα έχει παρόμοια δράση. Η επίδραση στη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνεται στο γάλα των πειραματόζωων ή στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.6). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Νάτριο χλωριούχο. Νάτριο οξικό, άνυδρο. Οξικό οξύ, παγόμορφο. Βενζυλική αλκοόλη. Πολυσορβικό 80. Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυμβατότητες**: Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. 3 χρόνια. Μετά την πρώτη χρήση: Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η προγεμισμένη πένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως δύο φορές μέσα σε αυτό το διάστημα των 30 ημερών. Κάθε ποσότητα του φαρμάκου που απομένει μέσα στην προγεμισμένη πένα μετά τη δεύτερη χρήση και/ή μετά 30 ημέρες θα πρέπει να απορρίπτεται. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**: Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας: Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι κατασκευασμένη από λευκό πολυπροπυλένιο, με γκρίζο κουμπί πίεσης και επισήμανση της περιεκτικότητας «250 mcg/0,5 ml» με γκρίζο χρώμα στην ετικέτα. Χορηγεί δόσεις 50 μg, 100 μg, 150 μg, 200 μg και 250 μg. Το Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι διαθέσιμο σε 2 συσκευασίες: - Συσκευασίες που περιέχουν 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και 2 βελόνες για ένεση - Συσκευασίες που περιέχουν 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 6 βελόνες για ένεση. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιλαμβάνει ένα φυσίγγιο (άχρωμο γυαλί τύπου 1) με γκρίζο έμβολο (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και στεγανοποιημένο πώμα (αλουμίνιο) με πώμα ειοκώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο μέσα σε συσκευή έγχυσης τύπου πένας. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,5 ml διαλύματος. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Πριν από τη χρήση, η προγεμισμένη πένα θα πρέπει να αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C - 25 °C) για έως 15 λεπτά. Δεδομένου ότι το Besremi είναι διάλυμα, δεν απαιτεί ανάδευση πριν από τη χρήση. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, χωρίς ορατά σωματίδια. Ελέγχετε πάντα την ετικέτα της προγεμισμένης πένας πριν από κάθε ένεση, ώστε να αποφευχθούν λάθη στη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ του ενέσιμου διαλύματος Besremi 250 μικρογραμμαρίων/0,5 ml και του ενέσιμου διαλύματος Besremi 500 μικρογραμμαρίων/0,5 ml. Η προγεμισμένη πένα 250 μικρογραμμαρίων/0,5 ml έχει γκρίζο κουμπί πίεσης. Η προγεμισμένη πένα 500 μικρογραμμαρίων/0,5 ml έχει μπλε κουμπί πίεσης. Πριν από κάθε ένεση, θα πρέπει να προσαρτάται προσεκτικά στην προγεμισμένη πένα μια καινούργια, αποστειρωμένη βελόνα, που παρέχεται μαζί με την προγεμισμένη πένα. Οι βελόνες πρέπει να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση. Αν η προγεμισμένη πένα χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, μπορείτε να προετοιμάσετε την πένα για την ένεση, γυρνώντας τον επιλογέα δοσολογίας μέχρι να εμφανιστεί το εικονίδιο του «σταγόνας» στη θυρίδα ενδείξεων δοσολογίας. Κρατήστε την προγεμισμένη πένα με την αιχμή της βελόνας προς τα πάνω και κτυπήστε απαλά με τα δάκτυλά σας την πένα, ώστε αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν προς τη βελόνα. Μετά, πατήστε επανειλημμένα το κουμπί πίεσης μέχρι να εμφανιστεί η ένδειξη «0» στη θυρίδα ενδείξεων. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί έως έξι φορές. Μόλις εμφανιστεί μια μικρή σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας, η προγεμισμένη πένα και η βελόνα λειτουργούν σωστά. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανά διαβαθμίσεις των 50 μικρογραμμαρίων, περιστρέφοντας τον επιλογέα δοσολογίας. Αν η πένα δεν μπορεί να ρυθμιστεί σε ορισμένη δόση, ενδέχεται να μην έχει απομείνει επαρκής ποσότητα του φαρμάκου μέσα στην πένα, οπότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί καινούργια πένα. Η βελόνα πρέπει να εισαχθεί στο δέρμα. Το κουμπί πίεσης θα πρέπει να πατηθεί πλήρως και να κρατηθεί πατημένο για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν αφαιρεθεί η βελόνα. Για να αποτραπεί ο κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών ή οποιασδήποτε μόλυνσης, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Besremi θα πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά σε έναν μόνο ασθενή, ακόμα και αν έχει αλλάξει η βελόνα. Η προγεμισμένη πένα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί περισσότερες από δύο φορές και πρέπει να απορρίπτεται 30 ημέρες μετά την πρώτη χρήση, ανεξάρτητα από την ποσότητα του φαρμάκου που έχει απομείνει μέσα στην πένα. Οι άδειες πένες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται και πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Vienna, Αυστρία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: EU/1/18/1352/001. EU/1/18/1352/003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**: 15 Φεβρουαρίου 2019. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 01/2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.