



Επιστημονικό Συνέδριο

Σπάνιες Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες: Νεότερα Δεδομένα



Σε συνεργασία με τη Μονάδα
Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών
της Θεραπευτικής Κλινικής
της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ

11-12 Φεβρουαρίου 2022
Hotel Divani Caravel

Πρόγραμμα

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ΚΕΓΜ Τουριστικές και Συνεδριακές Επιχειρήσεις Α.Ε. - Congress World
Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα • ☎ 210 7210001, 210 7222518
☎ 210 7210051 • 🌐 www.congressworld.gr
✉ info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ

Αντιπρόεδρος: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ

Γεν. Γραμματέας: ΜΑΓΔΑΛΙΝΗ ΜΗΓΚΟΥ

Ταμίας: ΜΑΡΙΑ ΓΑΒΡΙΑΤΟΠΟΥΛΟΥ

**Μέλη: ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΤΩΔΡΥΤΟΥ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΡΟΥΓΚΑΚΟΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΥΛΑΣ**

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

**ΜΑΡΙΑ ΓΑΒΡΙΑΤΟΠΟΥΛΟΥ
ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ
ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΤΩΔΡΥΤΟΥ
ΜΑΓΔΑΛΙΝΗ ΜΗΓΚΟΥ
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΡΟΥΓΚΑΚΟΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΥΛΑΣ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

**ΙΩΑΝΝΑ ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ
ΜΕΛΕΤΙΟΣ Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ
ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΤΣΗΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΟΛΕΤΗΣ
ΚΙΜΩΝ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητές και αγαπητοί συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά σας προσκαλούμε να συμμετάσχετε στις εργασίες της **4ης Επιστημονικής Εκδήλωσης**, που διοργανώνει η Ιατρική Εταιρεία Μελέτης της Βιολογίας και Θεραπείας του Καρκίνου (Ι.Ε.Μ.ΒΙ.ΘΕ.Κ) σε συνεργασία με τη Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ στις **11 και 12 Φεβρουαρίου 2022** στο ξενοδοχείο **Divani Caravel**, με θέμα: **«Σπάνιες Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες: Νεότερα Δεδομένα»**. Η Ιατρική Εταιρεία Μελέτης της Βιολογίας και Θεραπείας του Καρκίνου (Ι.Ε.Μ.ΒΙ.ΘΕ.Κ) ιδρύθηκε το 2018 και ένας από τους κύριους στόχους της είναι η εκπαίδευση των επιστημόνων υγείας αλλά και του κοινού σε θέματα αιχμής που αφορούν τις νεοπλασίες.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην παθοφυσιολογία και τους γενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των σπανιότερων πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών, όπως η μακροσφαιριναιμία του Waldenström, η συστηματική AL αμυλοείδωση, η πρωτοπαθής πλασματοκυτταρική λευχαιμία, το σύνδρομο POEMS, κ.αλ. Αυτό οδήγησε σε νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις με σημαντικό όφελος επιβίωσης για τους αρρώστους με τα νοσήματα αυτά. Έτσι, για τρίτη συνεχόμενη χρονιά, επιλέξαμε να αναπτύξουμε όλες τις πρόσφατες γνώσεις της βιολογίας που επηρέασαν τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία τους. Για το λόγο αυτό συνεργαστήκαμε ξανά με τη Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ που είναι παγκοσμίως αναγνωρισμένη για την κλινική και μεταφραστική έρευνα που κάνει στα πλασματοκυτταρικά νεοπλασμάτα.

Η ανάπτυξη νέων βιολογικών θεραπευτικών επιλογών εκτός από την παροχή σημαντικών όπλων στη μάχη μας για την ίαση των ασθενών μας, δημιουργήσε ταυτόχρονα καινούργια ερωτήματα, που μερικές φορές έχουν διλημματικό χαρακτήρα και αφορούν τη θέση των φαρμάκων αυτών σε σχέση με τη μέχρι σήμερα φαρμακευτική αγωγή ή τους συνδυασμούς τους με τα παλαιότερα φάρμακα.

Έμπειροι και καταξιωμένοι συνάδελφοι από την Ελλάδα θα αναπτύξουν τα θέματα και θα θέσουν τα ζητήματα που χρήζουν απαντήσεων και αφορούν κυρίως τη μακροσφαιριναιμία του Waldenström και τη συστηματική AL αμυλοείδωση, αλλά και των πιο σπάνιων πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών. Ο διάλογος που θα αναπτυχθεί θα συμβάλλει στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων, στη σύγκλιση των πρακτικών μας, στον προσανατολισμό και την προώθηση των ερευνητικών προσπαθειών των μελών της εταιρείας.

Με εγκάρδιους χαιρετισμούς,

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής



Ευάγγελος Τέρπος

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 11 Φεβρουαρίου 2022

14.00-14.30 Εισαγωγή

Μ.Α. Δημόπουλος

14.30-15.45 Στρογγυλό Τραπέζι

Συστηματικές εκδηλώσεις παραπρωτεϊναιμιών

Προεδρείο: Ι. Μπολέτης, Ε. Καστρίτης

14.30-14.45 Νευροπάθειες σχετιζόμενες με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

Π. Ζης

14.45-15.00 From monoclonal gammopathy to MGCS: How to approach our patient

N. Leung

15.00-15.15 MGRS: Νέες προσεγγίσεις στην διάγνωση

Χ. Γακιοπούλου

15.15-15.45 Συζήτηση

15.45-16.15 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (AMGEN)

16.15-16.45 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (TAKEDA)

16.45-18.30 Στρογγυλό Τραπέζι

Ειδικά θέματα στην MW

Προεδρείο: Π. Παναγιωτίδης, Ε. Τέρπος

16.45-17.00 Γενετική ανάλυση της MW - πέρα από την MYD88

T. Μπαγκρατούνι

17.00-17.15 Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής με MW και νόσο από ψυχροσυγκολλητίνες

Δ. Φωτίου

17.15-17.30 Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής με MW και φτωχή ανταπόκριση στο ibrutinib

N. Κανέλλιας

17.30-17.45 Νεότεροι αναστολείς της BTK στην MW

M. Γαβριατοπούλου

17.45-18.00 Έχει ρόλο η θεραπεία συντήρησης στην MW;

M.X. Κυρτσώνη

18.00-18.30 Συζήτηση

18.30-19.00 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (SANDOZ)

19.00-20.00 Στρογγυλό Τραπέζι

Ειδικές εκδηλώσεις του ΠΜ

Προεδρείο: Λ. Γιαννούλη, Π. Τσιριγώτης

19.00-19.15 Διαταραχές της πήξης στις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες

B. Γκαλέα

19.15-19.30 Ασυμπτωματικό μυέλωμα: Γιατί να περιμένουμε τις επιπλοκές;

Σ. Δελήμπαση

19.30-19.45 Ασυνήθεις μορφές μυελώματος και προκλήσεις στην παρακολούθηση και θεραπεία

Ε. Κατωδρύτου

19.45-20.00 Συζήτηση

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Σάββατο 12 Φεβρουαρίου 2022

09.00-09.15 Εισαγωγή

Μ.Α. Δημόπουλος

09.15-10.00 Στρογγυλό Τραπέζι

Βιολογία της αμυλοείδωσης

Προεδρείο: Ι. Τρουγκάκος, Ι. Ανδρεάδου

09.15-09.30 Ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων στην αμυλοείδωση: Που και πως

Β. Οικονομίδου

09.30-09.45 Ανάπτυξη μεθόδου διερεύνησης καρδιοτοξικότητας αμυλοειδογόνων ελαφριών αλυσίδων ασθενών με AL αμυλοείδωση

Ν. Νικολάου

09.45-10.00 Νέα μόρια για την διάγνωση και παρακολούθηση της αμυλοείδωσης

Μ. Πελεκάνου

10.00-10.15 Συζήτηση

10.15-11.15 Στρογγυλό Τραπέζι

ATTR αμυλοείδωση

Προεδρείο: Γ. Φιλιππάτος, Κ. Τούτουζας

10.15-10.30 Παρουσίαση περίπτωσης-1

Χ. Βλαχόπουλος

10.30-10.45 Παρουσίαση περίπτωσης-2

Ι. Οικονομίδης

10.45-11.00 Παρουσίαση περίπτωσης-3

Κ. Σταματελόπουλος

11.00-11.15 Συζήτηση

11.15-12.15 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ (PFIZER)

12:15-12:45 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (INTEGRIS PHARMA HELLAS)

12:45-13:45 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

13:45-15:00 Στρογγυλό Τραπέζι

Προεδρείο: Κ. Τσιούφης, Ν. Κελέκης

13:45-14:00 Η ερμηνεία του σπινθηρογραφήματος: Είναι πάντα ATTR;

Χ. Σκιαδαρέση

14:00-14:15 Η απεικόνιση της καρδιάς στην διάγνωση και πρόγνωση της ATTR

Ν. Λάμα

14:15-14:30 Γενετικός έλεγχος στην ATTR - διαχείριση ασυμπτωματικών φορέων και γενετική συμβουλή

Γ. Κούτσης

14:30-15:00 Συζήτηση

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Σάββατο 12 Φεβρουαρίου 2022

15:00-16:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ (GENESIS PHARMA)

16:00-17:30 Στρογγυλό Τραπέζι

AL Αμυλοείδωση Θεραπεία μέσα από την παρουσίαση περιπτώσεων

Προεδρείο: Ε. Ψημένου, Μ. Γαβριατοπούλου

16:00-16:15 Κλινική Περίπτωση-1

Ε. Κατωδρύτου

16:15-16:30 Κλινική Περίπτωση-2

Σ. Δελήμπαση

16:30-16:45 Κλινική Περίπτωση-3

Φ. Θεοδωρακάκου

16:45-17:00 Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Σ. Μαρινάκη

17:00-17:30 Συζήτηση

17:30-18:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (JANSSEN-CILAG)

18:00-19:00 Στρογγυλό Τραπέζι

Προεδρείο: Κ. Σταματελόπουλος, TBA

18:00-18:15 Βηματοδότηση και ICDs σε ασθενείς με αμυλοείδωση

Α. Μπριασούλης

18:15-18:30 Η αγγειακή λειτουργία στην AL αμυλοείδωση

Ρ. Πάτρας

18:30-18:45 Η διάγνωση και η αντιμετώπιση της AL και της ATTR στην Ελλάδα: αποτελέσματα από ένα κέντρο αναφοράς

Ε. Καστρίτης

18:45-19:00 Συζήτηση - Λήξη Συνεδρίου

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ ΣΥΜΠΟΣΙΑ - ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Παρασκευή 11 Φεβρουαρίου 2022

15.45-16.15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (AMGEN)

Θεραπευτική προσέγγιση πολλαπλού μυελώματος: συζήτηση κλινικών περιστατικών

Προεδρείο: **Ε. Κατωδρύτου**

Ομιλήτρια: **Σ. Δελήμπαση**

16.15-16.45 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (TAKEDA)

Η επιβίωση ως καταληκτικό σημείο των μελετών του Πολλαπλού Μυελώματος, στην εποχή των νέων παραγόντων. Κλινική σημασία και ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα

Προεδρείο: **Μ.Χ. Κυρτσώνη**

Ομιλήτρια: **Μ. Γαβριατοπούλου**

18.30-19.00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (SANDOZ)

Ο ρόλος της Λεναλιδομίδης στη θεραπευτική προσέγγιση του Πολλαπλού Μυελώματος

Προεδρείο: **Ε. Τέρπος**

Ομιλητής: **Ε. Καστρίτης**

Σάββατο 12 Φεβρουαρίου 2022

11.15-12.15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ (PFIZER)

Διάγνωση και θεραπεία της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη.

Η εμπειρία από το κέντρο εμπειρογνωμοσύνης για την αμυλοείδωση

Προεδρείο: **Ε. Καστρίτης, Κ. Σταματελόπουλος**

Τρέχουσες προκλήσεις στην υποψία και διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη

Γ. Γεωργιόπουλος

Νεότερες εξελίξεις στη θεραπεία της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη

Α. Μπριασούλης

12:15-12:45 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (INTEGRIS PHARMA HELLAS)

Η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση Ινότερσένης στην Ελλάδα

Προεδρείο: **Μ.Α. Δημόπουλος**

Ομιλητής: **Ε. Καστρίτης**

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ ΣΥΜΠΟΣΙΑ - ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Σάββατο 12 Φεβρουαρίου 2022

15:00-16:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ (GENESIS PHARMA)

Επαναπροσδιορίζοντας τις προσδοκίες στη θεραπεία της hATTR* με πολυνευροπάθεια

Προεδρείο: **Σπ. Κονιτσιώτης**

Αναστρέφοντας τη βλάβη στην αμυλοείδωση

Ε. Καστρίτης

Από την θεωρία στην κλινική πράξη: Αναστροφή της εξέλιξης της νόσου υπό θεραπεία με Patisiran

Κ. Τσάμης

(*hATTR, κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη)

17:30-18:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ (JANSSEN-CILAG)

AL Αμυλοείδωση: Διαγνωστικές Προκλήσεις και Αντιμετώπιση

Προεδρείο: **Α. Πουλή**

Ομιλητής: **Ε. Καστρίτης**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

AMGEN

anaBIOsis
pharmaceuticals

Bristol Myers Squibb™

GENESIS
pharma

gsk
GlaxoSmithKline

INTEGRIS PHARMA
Innovative treatments for rare diseases

Janssen Oncology

Pfizer

SANDOZ A Novartis
Division

Takeda
ONCOLOGY

WinMedica
Serving Health for Life

ΠΡΟΕΔΡΟΙ & ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Leung N.	Professor of Medicine, Mayo Clinic college of Medicine and Science Division of Nephrology and Hypertension and Division of Hematology
Ανδρεάδου Ι.	Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής Σχολής, ΕΚΠΑ
Βλαχόπουλος Χ.	Καθηγητής Καρδιολογίας, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
Γαβριατοπούλου Μ.	Παθολόγος, Ογκολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Ογκολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Γακιοπούλου Χ.	Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Γεωργιόπουλος Γ.	Καρδιολόγος, Lecturer (vis), School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, UK - Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Γιαννούλη Α.	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Αιματολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Εργαστήριο ΕΚΠΑ, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
Γκαλέα Β.	Επιμελήτρια Α΄ Αιματολογικού Εργαστηρίου, ΓΝΑ Αλεξάνδρα
Δελήμπαση Σ.	Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα
Δημόπουλος Μ.Α.	Πρύτανης ΕΚΠΑ, Καθηγητής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Ζης Π.	Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας και Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου
Θεοδωρακάκου Φ.	Ειδικευόμενη Αιματολογίας, Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Κανέλλιας Ν.	MD., Μονάδα Πλασματοκυτταρικής Δυσκρασίας, Τμήμα Κλινικής Θεραπευτικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

ΠΡΟΕΔΡΟΙ & ΟΜΙΛΗΤΕΣ

- Καστρίτης Ε.** Καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας-Ογκολογίας Ε.Κ.Π.Α.,
Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
- Κατωδρύτου Ε.** Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ», Θεσσαλονίκη
- Κελέκης Ν.** Καθηγητής Ακτινοδιαγνωστικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,
Διευθυντής Β΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας, Πανεπιστημιακό ΓΝ
«ΑΤΤΙΚΟΝ»
- Κονιτσιώτης Σπ.** Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- Κούτσης Γ.** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας - Νευρογενετικής, Α΄
Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ»
- Κυρτσώνη Μ.Χ.** Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- Λάμα Ν.** MD, EDiR, EBCR, Επιμελήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, με εξειδίκευση
στην Καρδιοαγγειακή Απεικόνιση, Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας
και Ιατρικής Απεικόνισης, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρική
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Μαρινάκη Σ.** Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Κλινική Νεφρολογίας &
Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»
- Μπαγκρατούνη Τ.** Διδάκτωρ, Επιστημονική Συνεργάτης στη Θεραπευτική Κλινική της
Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
- Μπολέτης Ι.** Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Διευθυντής Κλινικής
Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ,
ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»
- Μπριασούλης Α.** Επίκουρος Καθηγητής Θεραπευτικής-Καρδιολογίας, Visiting
Assistant Professor, University of IOWA
- Νικολάου Ν.** Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ
- Οικονομίδης Ι.** Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΠΡΟΕΔΡΟΙ & ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Οικονομίδου Β.	Αν. Καθηγήτρια Μοριακής Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ
Παναγιωτίδης Π.	Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Πάτρας Ρ.	Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Πελεκάνου Μ.	Διευθύντρια Ερευνών, Εργαστήριο Δομικών Μελετών Βιομορίων και Φαρμάκων, Ινστιτούτο Βιοεπιστημών & Εφαρμογών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»
Πουλή Α.	Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Α.Ο.Ν. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αθήνα
Σκιαδαρέση Χ.	Επιμελήτρια Α τμήμα πυρηνικής ιατρικής ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Σταματελόπουλος Κ.	Αν. Καθηγητής Θεραπευτικής - Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Τέρπος Ε.	Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Τούτουζας Κ.	Καθηγητής Καρδιολογίας, Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Τρουγκάκος Ι.	Καθηγητής Βιολογίας Κυττάρου, Διευθυντής Εργαστηρίου «Βιολογίας Κυττάρου» Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ
Τσάμης Κ.	Νευρολόγος, Επίκ. Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Τσιούφης Κ.	Διευθυντής Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
Τσιριγώτης Π.	Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Φιλιππάτος Γ.	Καθηγητής Καρδιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Υπεύθυνος Μονάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Φωτίου Δ.	Ειδ. Αιματολόγος, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Ψημένου Ε.	Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

RIXATHON®

rituximab

RITUXIMAB
BY SANDOZ



Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία

Νοσοκομειακή τιμή: RIXATHON C/S.SOL.IN 100MG/10ML VIAL (10MG/ML) 2 VIALS x 10ML: 255,95 €

RIXATHON C/S.SOL.IN 500MG/50ML VIAL (10MG/ML) 1 VIAL x 50ML: 643,27 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται σε επόμενη σελίδα

SANDOZ A Novartis
Division

KAK: Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz division

Λ. Κηφισίας 18 & Γκύζη, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

RIX_ADV_001_Sep 2021 GR2109011248

SANDOZ A Novartis Division

▼ **RIXATHON®**
rituximab

▼  **ZIEXTENZO®**
pegfilgrastim

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

SANDOZ A Novartis Division

ΚΑΚ: Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία
Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division
Φραγκοκκλησιός 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655

Bortezomib/Sandoz

Azacitidine/Sandoz

SANDOZ A Novartis Division

ΚΑΚ: Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana Σλοβενία
Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division
Φραγκοκκλησιός 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του κάθε Προϊόντος.

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Rixathon 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Rixathon 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg rituximab. Rixathon 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg rituximab. Το rituximab είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/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 αλυσών μίκτης 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. Έκδοχο 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 6.1.4.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Rixathon ενδείκνυται σε ενήλικες για τις παρακάτω ενδείξεις: **Μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL):** Το Rixathon ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενήλικων ασθενών με οζώδες λέμφωμα σταδίου III-IV σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η θεραπεία συντήρησης με Rixathon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με οζώδες λέμφωμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου. Το Rixathon ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με οζώδη λέμφωμα σταδίου III-IV που είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία ή που είναι στη δεύτερη ή σε επακόλουθη υποτροπή μετά τη χημειοθεραπεία. Το Rixathon ενδείκνυται, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία CHOP (κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη), για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με διάχυτο μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με θετικό CD20. Το Rixathon σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένου σταδίου με θετικό CD20 διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), λέμφωμα Burkitt (BL)/λευχαιμία Burkitt (οξεία λευχαιμία από ώριμα Β-κύτταρα) (BAL) ή λέμφωμα τύπου Burkitt (BLL). **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ):** Το Rixathon σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων και σε υποτροπή/ανθεκτικών ασθενών με ΧΛΛ. Περιεχομένη δεδομένα είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένου του rituximab ή ανθεκτικών ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με rituximab συν χημειοθεραπεία. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περαιτέρω πληροφορίες. **Ρευματοειδής αρθρίτιδα:** Το Rixathon σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης μίας ή περισσοτέρων θεραπειών αναστολής του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Το rituximab έχει δείξει ότι μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. **Κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα:** Το Rixathon, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με σοβαρή, ενεργό κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA). Το Rixathon, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή, ενδείκνυται για την επαγωγή της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών) με σοβαρή, ενεργό GPA (Wegener's) και MPA. Κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris). Το Rixathon ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή κοινή πέμφιγα (Pemphigus vulgaris, PV).

Αντενδείξεις: Αντενδείξεις χρήσης σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μύος, ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής. Αντενδείξεις χρήσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοκκιομάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και κοινή πέμφιγα: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε πρωτεΐνες μύος, ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά New York Heart Association) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος (βλ. παράγραφο 4.4 αναφορικά με άλλες καρδιαγγειακές νόσους). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Ιχθυλασιότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός καρτίδας που χορηγούνται φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια: Σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA, MPA ή κοινή πέμφιγα με Rixathon θα πρέπει να τους παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών με κάθε έγχυση. Η κάρτα προειδοποίησης περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας για τους ασθενείς αναφορικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατόπιν χρήσης του rituximab. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωμένα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Εάν υπάρχει υπόνοια ΠΠΛ, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η περαιτέρω χορήγηση μέχρι να αποκλεισθεί η ΠΠΛ. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά είναι πιθανόν να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Η συμβουλή Νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά πρόταση με αντίθεση, η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC καθώς και διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΛ, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούνται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή συγγενείς τους σχετικά με τη θεραπεία τους, αφού μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει. Εάν ο ασθενής εμφανίσει ΠΠΛ, το Rixathon πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Κατόπιν επαναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ΠΠΛ, έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παρεμείς άγνωστο εάν η πρόωμη ανίχνευση της ΠΠΛ και η διακοπή της θεραπείας με το rituximab είναι πιθανόν να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση. **Μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** Το rituximab σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ενδέχεται να μην διακρίνεται κλινικά από τις οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Το συγκεκριμένο σύνολο αντιδράσεων, το οποίο περιλαμβάνει το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το σύνδρομο λύσης του όγκου, τις αναφυλακτικές αντιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιγράφεται στη συνέχεια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής χρήσης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του rituximab, με έναρξη η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών μετά από την έναρξη της πρώτης ενδοφλέβιας έγχυσης του rituximab. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονται από πνευμονικά συμπτώματα και σε ορισμένες περιπτώσεις περιελάμβαναν την ταχεία λύση του όγκου και χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσης του όγκου, επιπλέον του πυρετού, των ριγών, της υπότασης, της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος και των άλλων συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξεία σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκη, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να σχετίζεται με μερικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου λύσεως όγκου όπως υποερυθραιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαμία, υπασβεστιασία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), καθώς και με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο πιθανόν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπαρκούς αποτελέσματος και πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (βλέπε παράγραφο 4.2) και πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράσει ή αποκλεισθεί. Μετά την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει σαν αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό ($\geq 25 \times 10^9/l$) κυκλοφορούντων κακοήθων κυττάρων όπως οι ασθενείς με ΧΛΛ, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαίρεση της δόσης σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οπωσδήποτε επακόλουθων κύκλων, εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων εξακολουθεί να είναι $> 25 \times 10^9/l$. Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των ειδών σχετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77 % των ασθενών που έλαβαν rituximab (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10 % των ασθενών) βλέπε παράγραφο 4.8. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης rituximab και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντιισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλούμε διαβάστε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται χαρακτηριστικά μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του rituximab. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Επειδή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη

διάρκεια της χορήγησης του rituximab, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικού φαρμακευτικού 12 ώρες πριν από την έγχυση του Rixathon. **Καρδιακές διαταραχές:** Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με rituximab έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κοιλιακός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αιματολογικές τοξικότητες:** Παρόλο που το rituximab ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν αντιμετωπίζεται περίπτωση αγωγής ασθενών με ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/l$ και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/l$ καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το rituximab χρησιμοποιήθηκε, απουσία πρόκλησης μυελοτοξικότητας, σε 21 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως περιορισμένη λειτουργία του μυελού των οστών. Θα πρέπει να διενεργούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rixathon. **Λοιμώξεις:** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab (βλ. παράγραφο 4.8). Το Rixathon δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του Rixathon σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε άτομα που λάμβαναν rituximab συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, με αποτέλεσμα θάνατο. Η πλειονότητα αυτών των ατόμων εκτέθηκαν επίσης σε κυτταροτοξική θεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μία μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών με ΧΛΛ υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με rituximab πιθανόν να επιδεινώσει το αποτέλεσμα των κύριων λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με Rixathon. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBeAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με Rixathon. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBeAb) θα πρέπει να συμβουλευτούν ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις προέλασης πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατά τη διάρκεια χορήγησης rituximab σε NHL και ΧΛΛ μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μίας μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. **Ανοσοποίηση:** Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών, μετά από θεραπεία με rituximab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και ΧΛΛ και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δε συνιστάται. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Rixathon μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών, εντούτοις, με εμβόλια μη ζώντων ιών τα ποσοστά ανταπόκρισης μπορεί να μειωθούν. Σε μία μη τυχαioποιημένη μελέτη, οι ενήλικες ασθενείς σε υποτροπή με χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με rituximab, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς στο σκέλος ελέγχου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16 % έναντι 81 %, και Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) το νεοαντιγόνο (4 % έναντι 76 % όταν εκτιμάται για > 2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Σε ασθενείς με ΧΛΛ πιθανολογούνται παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων, όμως κάτι τέτοιο δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές. Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μίας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανιμυελολογία) διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με rituximab. **Δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το rituximab, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Βλέπε Παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες. **Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA), μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και κοινή πέμφιγα: Πληθυσμοί με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει μεθοτρεξάτη (MTX):** Η χρήση του rituximab δεν συνιστάται σε πληθυσμούς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, δεδομένου ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μία ευνοϊκή σχέση κινδύνου-οφέλους. **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση:** Το rituximab συνοδεύεται από αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση των κυτοκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνησμός, ερεθισμός του λαιμού, εξάψη, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρεξία. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) μειώθηκε με τους επακόλουθους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του rituximab και χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντιισταμινικού και περιστασιακά οξυγόνου, ενδοφλέβιου ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϋπαρχουσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφάνισαν προηγούμενες καρδιοπνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και των απαιτούμενων παρεμβάσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το Rixathon. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχίσει σε κατά 50 % μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερτασικής, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση στην περίπτωση μίας αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του Rixathon. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του rituximab σε ασθενείς με μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab, έχει παρατηρηθεί η μετατροπή προϋπαρχουσών ισχυμικών καρδιακών καταστάσεων σε συμπτωματικές, όπως η στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς επίσης και κοιλιακή μαρμαρυγή και πτερυγισμός. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, και σε εκείνους που εμφάνισαν προηγούμενες καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών που ενέχουν οι αντιδράσεις έγχυσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη θεραπεία με Rixathon και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης rituximab, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποφυγή της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμακευτικών 12 ώρες πριν από την έγχυση Rixathon. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) στους ασθενείς με GPA, MPA και κοινή πέμφιγα ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). **Καρδιακές διαταραχές:** Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με rituximab έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, όπως κοιλιακός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, παραπάνω). **Λοιμώξεις:** Με βάση το μηχανισμό δράσης του rituximab και δεδομένου ότι Β κύτταρα παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης μετά τη θεραπεία με rituximab (βλ. παράγραφο 5.1). Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab (βλ. παράγραφο 4.8). Το Rixathon δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παράγραφο 4.3) ή βαριά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (πχ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του rituximab σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη π.χ. υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να καθορίζονται τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με Rixathon. Ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης μετά τη θεραπεία με Rixathon θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Πριν δοθεί ένας επακόλουθος κύκλος θεραπείας με Rixathon, οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται για κάθε πιθανό κίνδυνο λοιμώξεων. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προέλασης πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) κατόπιν χρήσης του rituximab για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ) και της αγγειίτιδας. **Λοιμώξεις ηπατίτιδας Β:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, GPA και MPA που λάμβαναν rituximab, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με θανατηφόρο έκβαση. Ο έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με Rixathon. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον ανίχνευση HBsAg και ανίχνευση HBeAb. Ο έλεγχος μπορεί να συμπεριλαμβάνει και άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με rituximab. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς (είτε για HBsAg είτε για HBeAb) θα πρέπει να συμβουλευτούν ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β. **Ώμνη ουδετεροπενία:** Μέτρηση ουδετεροφίλων πριν από κάθε κύκλο Rixathon, τακτικά μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, και μετά από σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8). **Δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και το σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιου συμβάντος, που ενδεχομένως σχετίζεται με το Rixathon, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Ανοσοποίηση:** Οι γιατροί θα πρέπει να επανεξετάζουν την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και οι ασθενείς θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με Rixathon. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του Rixathon. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς, μετά από θεραπεία με rituximab δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Rixathon ή όταν υπάρχει εξάλειψη των περιφερικών Β κυττάρων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rixathon μπορούν να λάβουν εμβολιασμούς μη ζώντων μικροοργανισμών, εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης εμβολίων μη ζώντων μικροοργανισμών μπορεί να μειωθούν. Σε μία τυχαioποιημένη δοκιμή, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με rituximab και μεθοτρεξάτη είχαν συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης της αναμνηστικής δόσης με το αντιγόνο (εμβόλιο) του τετάνου (39 % έναντι 42 %), μειωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε εμβόλιο πολυσκχαρίτη πνευμονιόκοκκου (43 % έναντι 82 % σε τουλάχιστον 2 ορότυπους πνευμονιόκοκκου), και νεοαντιγόνου KLH (47 % έναντι 93 %), όταν χορηγήθηκαν 6 μήνες μετά

το rituximab συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη. Εφόσον οι εμβολιασμοί μη ζώντων μικροοργανισμών απαιτούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το rituximab, θα πρέπει να ολοκληρωθούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας με rituximab. Από τη συνολική εμπειρία με επαναλαμβανόμενη αγωγή rituximab περισσότερου του ενός έτους στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα ποσοστά ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, των ιών της γρίπης, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμυελογιάς και της τοξίνης του τετάνου ήταν γενικώς παρόμοια με τα ποσοστά κατά την έναρξη. Συνυπάρχουσα/επακόλουθη χρήση άλλων τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: Η ταυτόχρονη χρήση του Rixathon με αντιρευματικές θεραπείες, διαφορετικές από αυτές που καθορίζονται από την ένδειξη και τη δοσολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν συνιστάται. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί πλήρως η ασφάλεια της επακόλουθης χρήσης άλλων DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων TNF και άλλων βιολογικών) μετά τη θεραπεία με rituximab (βλ. παράγραφο 4.5). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των κλινικά σχετιζόμενων λοιμώξεων παραμένει αμετάβλητο όταν τέτοιου είδους θεραπείες χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενες αγωγή με rituximab. Εντούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης εάν βιολογικοί παράγοντες και/ή DMARDs χρησιμοποιούνται μετά τη θεραπεία με rituximab. Κακοήθεια: Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Με βάση την περιορισμένη εμπειρία με το rituximab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8) τα παρόντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Εντούτοις, ένας πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπαγών όγκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί αυτή τη στιγμή. Έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,3 mmol (ή 52,6 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 mL και 11,5 mmol (ή 263,2 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 50 mL, που ισοδυναμεί με 2,6% (για το φιαλίδιο των 10ml) και 13,2% (για το φιαλίδιο των 50ml) της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία σε ενήλικες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του rituximab σε μη-Hodgkin λέμφωμα και ΧΛΛ βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία rituximab (ως αγωγή εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Adverse Drug Reactions, ADRs) που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν rituximab ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1 % μετά από οκτώ δόσεις rituximab. Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών και ιογενών) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης σε ασθενείς με ΧΛΛ. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν: • Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παράγραφο 4.4. • Λοιμώσεις, βλ. παράγραφο 4.4. • Καρδιαγγειακά συμβάματα, βλ. παράγραφο 4.4. Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνουν την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και την ΠΠΛ (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα: Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs) που αναφέρθηκαν με το rituximab, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στη συνέχεια στην κατηγορία «μη γνωστές».

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο NHL και ΧΛΛ που έλαβαν αγωγή με rituximab με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώσεις και παρασιτώσεις	Βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, *βρογχίτιδα	Σηψαιμία, +πνευμονία, +εμπύρετη λοίμωξη, *έρπης ζωστήρας, *λοιμώξη αναπνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, *οξεία βρογχίτιδα, *παραρρινοκοιλ-πίτιδα, ηπατίτιδα Β ¹		Σοβαρή ιογενής λοίμωξη ² Pneumocystis jirovecii	ΠΠΛ	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπε-νία, λευκοπενία, + εμπύρετη ουδετεροπενία, *θρομβοπενία	Αναιμία, +πανκυταροπε-νία, *κοκκιοκυτταρο-πενία	Διαταραχές πήκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπά-θεια		Παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού ³	Όψιμη ουδετεροπενία ³
Διαταραχές του ανοσοποιητι-κού συστήματος	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ⁴ , αγγειοοίδη-μα	Υπερευαισθησία		Αναφυλαξία	Σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ⁴ , ορονοσία	Οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση ⁴
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαμία				
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη, νευρική κούραση			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραίσθησια, υπαίσθησια, διέγερση, αύπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	Δυσγευσία		Περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου ⁵	Κρανιακή νευροπάθεια, απώλεια των άλλων αισθήσεων ⁵
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα			Σοβαρή απώλεια της όρασης ⁵	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβόες, ωταλγία				Απώλεια ακοής ⁵
Καρδιακές διαταραχές		*Έμφραγμα μυοκαρδίου ⁴ και ⁶ , αρρυθμία, *κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, *καρδιακή διαταραχή	*Ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, *υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, *κοιλιακή ταχυκαρδία, *στηθάγχη, + ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία,	Σοβαρές καρδιακές διαταραχές ⁴ και ⁶	Καρδιακή ανεπάρκεια ⁴ και ⁶	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση			Αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική), λευκοκυτταρο-κλαστική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βρογχόσπασμος ⁴ , αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	Άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	Διάμεση πνευμονοπάθεια ⁷	Αναπνευστική ανεπάρκεια ⁴	Διήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερι-κού συστήματος	Ναυτία	Έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	Διόγκωση κοιλίας		Γαστρεντερική διάτρηση ⁷	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα, +αλωπεκία	Κνίδωση, εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, +διαταραχή δέρματος			Σοβαρές πομφολυγδείς δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson ⁷ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) ⁷	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Υπέρταση, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Νεφρική ανεπάρκεια ⁴	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός, φρίκια, εξασθένηση, κεφαλαλγία	Πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, + κόπωση, +ρίγη, +πολυοργανική ανεπάρκεια ⁴	Πόνος στο σημείο της έγχυσης			
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένα επίπεδα IgG					

Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με “+” όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες

¹ συμπεριλαμβάνει επανενργοποίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ

² βλέπε επίσης παράγραφο λοίμωξη παρακάτω

³ βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρακάτω

⁴ βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρακάτω

⁵ σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με rituximab

⁶ παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκαν κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση.

⁷ συμπεριλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με rituximab συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουρολοιμώξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία. Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν εξάψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένηση και χαρακτηριστικά σύνδρομοι λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή αγνώστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρές καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επακόλουθες εγχύσεις και είναι < 1 % των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με (που περιέχει) rituximab. *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις:* Το rituximab προκαλεί μείωση των B κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, αλλά συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών. Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος rituximab. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με rituximab. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε θρομβοπενία αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με rituximab αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανενεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιό έρπητα ζωστήρα και ιό απλού έρπητα), ιό JC (πρώιμα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)) και ιό ηπατίτιδας C. Περιστατικά θανατηφόρου ΠΠΛ μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική αγωγή έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί σε HIV. *Αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:* Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων rituximab σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναμια αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με rituximab έως 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 %, βαθμού 3/4) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε μελέτες με rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία

(R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι FC 19 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) πανκυτταροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΧΛΛ) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab και χημειοθεραπεία δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Μελέτες σε μη προθεραπευμένους και σε υποτροπή/ανθεκτικούς στη ΧΛΛ κατέδειξαν ότι σε ποσοστό έως 25 % των ασθενών που έλαβαν R-FC η ουδετεροπενία επιμολύνθηκε (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων που παραμένουν κάτω από $1 \cdot 10^9/l$ μεταξύ της ημέρας 24 και 42 μετά την τελευταία δόση) ή εμφανίστηκε με καθυστερημένη έναρξη (γεγονός το οποίο ορίζεται ως ο αριθμός των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \cdot 10^9/l$ αργότερα από 42 ημέρες μετά την τελευταία δόση σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη παρατεταμένη ουδετεροπενία ή που ανέκαμψαν πριν την ημέρα 42) μετά τη θεραπεία με rituximab και FC. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις απώτερης ουδετεροπενίας οι οποίες εκδηλώθηκαν σε περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση rituximab. Στη μελέτη πρώτης γραμμής για ΧΛΛ, οι ασθενείς σταδίου Binet C εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της ΧΛΛ ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών, αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού 3/4 στο 11 % των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9 % των ασθενών στην ομάδα FC. Σε μελέτες του rituximab σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα ορού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, τα οποία μπορεί να συσχετίζονται με υπεργλυκόζη και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επέστρεφε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. **Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:** Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία rituximab αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8 % των ασθενών με τα συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στήθαγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με rituximab και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε rituximab συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακής μαρμαρυγής, εμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του rituximab με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κοιλιακός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 %) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα πλαίσια μίας έγχυσης rituximab ή συνδέονταν με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως πυρετό, λοίμωξη, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου ή προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συχνότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (4 % R-FC, 4 % FC). **Αναπνευστικό σύστημα:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο. **Νευρολογικές διαταραχές:** Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (φάση θεραπείας εφόδου, η οποία αποτελούνταν από R-CHOP για οχτώ κύκλους κατά μέγιστο), τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντας στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν θρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη ΧΛΛ, η συνολική επίπτωση διαταραχών του νευρικού συστήματος βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 4 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (3 % R-FC, 3 % FC). Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES) / συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. **Γαστρεντερικές διαταραχές:** Γαστρεντερική διάτρηση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν rituximab για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, το rituximab χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία. **Επίπεδα IgG:** Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντήρησης με rituximab σε ανθεκτικό/ υποτροπή οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/l) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφοτέρες τις ομάδες, παρατήρησης και rituximab. Ακολούθως, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε πάνω από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του rituximab. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60 % στην ομάδα του rituximab καθώς το διάστημα θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. **Υποπληθυσμοί ασθενών - μονοθεραπεία με rituximab:** Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών): Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών $3^{ου}/4^{ου}$ βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Ογκώδης νόσος: Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμών 3/4 στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6 % έναντι 15,4 %). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες. Επαναληπτική αγωγή: Κατά την επαναληπτική αγωγή με περαιτέρω κύκλους rituximab, το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιο με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αρχική τους έκθεση (οποιοδήποτε βαθμού και βαθμών 3/4 ανεπιθύμητες αντιδράσεις). **Υποπληθυσμοί ασθενών - θεραπεία συνδυασμού με rituximab:** Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών): Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού 3/4 του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεότερους ασθενείς (<65 ετών), μη προθεραπευμένων ή σε υποτροπή/ανθεκτικών με ΧΛΛ. **Εμπειρία από το παιδιατρικό DLBCL/BL/BAL/LL: Σύνοψη προφίλ ασφαλείας:** Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη Lymphome Malin B χημειοθεραπείας (LMB) με ή χωρίς rituximab διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως <18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένο στάδιο με CD20 θετικό DLBCL/BL/BAL/LL. Συνολικά 309 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν rituximab και συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό ανάλυσης ασφαλείας. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας LMB με rituximab ή εντάχθηκαν στο τμήμα μεμονωμένου σκέλους της μελέτης, έλαβαν rituximab σε δόση 375mg/m² επιφάνειας σώματος και έλαβαν συνολικά έξι ενδοφλέβιες έγχυσεις rituximab (δύο κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εφόδου και μια κατά τη διάρκεια καθεμιάς από τις δύο θεραπείες εδραίωσης του σχήματος LMB). Το προφίλ ασφαλείας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως <18 ετών) με μη προθεραπευμένο, προχωρημένο στάδιο με θετικό CD20 DLBCL/BL/BAL/LL ήταν γενικά συνεπές σε τύπο, φύση και σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς με NHL και ΧΛΛ. Η προσθήκη του rituximab στη χημειοθεραπεία οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης σήψης) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο. **Εμπειρία από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα: Σύνοψη προφίλ ασφαλείας:** Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του rituximab στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Το προφίλ ασφαλείας του rituximab σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) συνοψίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από 3.100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο αγωγής και παρακολούθηθηκαν για περισσότερους από 1.000 ημέρες από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2.400 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον δύο ή περισσότερους κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1.000 ημερών λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφαλείας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αντικατοπτρίζουν το προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα από τις κλινικές δοκιμές του rituximab (βλέπε παράγραφο 4.4). Ασθενείς έλαβαν 2 x 1.000 mg rituximab σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι έγχυσεις του rituximab χορηγήθηκαν μετά την ενδοφλέβια έγχυση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές (> 1/1.000 έως $\leq 1/100$) και πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη λήψη rituximab ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs). Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επακόλουθες έγχυσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν μη συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του rituximab στην PA, έχουν αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) (βλ. παράγραφο 4.4) και αντιδράσεις τύπου ορονοσίας κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Πίνακας 4. Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν rituximab

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Βρογχίτιδα, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			ΠΠΛ, επανε-νεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία ¹		Όψιμη ουδετεροπενία ²	Αντιδραση ομοιάζουσα με ορονοσία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ³ (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, εξάψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερύθημα)		Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ³ (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερχοληστερολαιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη, άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία			
Καρδιακές διαταραχές				Στηθάγχη, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Κολπικός πτερυγισμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα.			
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένα επίπεδα IgM ⁴	Μειωμένα επίπεδα IgG ⁴			

¹ Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες
² Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.
³ Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπερευσαισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης.
⁴ Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργαστηρίου.
⁵ Περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά

Πολλαπλοί κύκλοι αγωγής: Οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έκθεση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έκθεση στο rituximab ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (IRRs) (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωση της PA και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:* Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση rituximab σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις οι σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) (ανατρέξτε στον Πίνακα 4). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν rituximab, 1135 (36 %) εκδήλωσαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) με 733/3189 (23 %) των ασθενών να εκδηλώνει τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR) μετά από την πρώτη έγχυση της αρχικής έκθεσής του στο rituximab. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές δοκιμές λιγότεροι από 1 % (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμού 4 κατά CTC αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs), ούτε και θάνατος εξαιτίας αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3^ο κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) με θανατηφόρο έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε μία δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια της ταχύτερης έγχυσης rituximab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν εμφάνισαν σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα 24 ωρών από την πρώτη μελετηθείσα έγχυση επιτρεπτόταν να λάβουν έγχυση διάρκειας 2 ωρών του rituximab. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση σε βιολογική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αποκλείστηκαν από την ένταξη στη μελέτη. Η επίπτωση, οι τύποι και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν σε συμφωνία με όσα είχαν παρατηρηθεί ιστορικά. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). *Λοιμώξεις:* Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με rituximab. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολλαπλούς κύκλους rituximab. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του rituximab συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin's). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύπάνυ αναφερθεί σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν rituximab (βλ. παράγραφο 4.4). *Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:* Σοβαρές καρδιακές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν rituximab συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών με καρδιακές αντιδράσεις (όλες ή σοβαρές) δεν αυξήθηκαν με τους πολλαπλούς κύκλους θεραπείας.

Νευρολογικά συμβλήματα: Έχουν αναφερθεί συμβλήματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES)/συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλαμβάναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. **Ουδετεροπενία:** Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με rituximab, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του rituximab (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94 % (13/1.382) των ασθενών που έλαβαν rituximab και 0,27 % (2/731) των ασθενών με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία. Ουδετεροπενικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων αυτών με όψιμη, βαριά, εμμένουσα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν συσχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. **Εργαστηριακές ανωμαλίες:** Υπογαμμασφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλέπε παράγραφο 4.4). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών που να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Εμπειρία από την κοκκιώματωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA):** Επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 1): Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, 99 ενήλικες ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επαγωγή της ύφεσης στη GPA και την MPA με rituximab (375 mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) που παρατίθενται στον Πίνακα 5 ήταν όλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στην ομάδα του rituximab και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες, σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν rituximab στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ριτουξιμάπη (n = 99)
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Ουρολοιμώξη	7%
Βρογχίτιδα	5%
Έρπης ζωστήρας	5%
Ρινοφαρυγγίτιδα	5%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Θρομβοπενία	7%
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	5%
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Υπερκαλιαιμία	5%
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Αϋπνία	14%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	10%
Τρόμος	10%
Αγγειακές διαταραχές	
Υπέρταση	12%
Έξαψη	5%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσθωρακίου	
Βήχας	12%
Δύσπνοια	11%
Επίσταξη	11%
Ρινική συμφόρηση	6%
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Διάρροια	18%
Δυσπεψία	6%
Δυσκοιλιότητα	5%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Ακμή	7%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μυϊκοί σπασμοί	18%
Αρθραλγία	15%
Οσφυαλγία	10%
Μυϊκή αδυναμία	5%
Μυοσκελετικός πόνος	5%
Πόνος στα άκρα	5%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Περιφερικό οίδημα	16%
Παρακλινικές εξετάσεις	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	6%

Θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες (GPA/MPA Μελέτη 2): Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, συνολικά 57 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με rituximab για συντήρηση της ύφεσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν rituximab στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ριτουξιμάπη (n=57)
Ανεπιθύμητη ενέργεια¹	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Βρογχίτιδα	14%
Ρινίτιδα	5%

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Δύσπνοια	9%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Διάρροια	7%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πυρεξία	9%
Γριπώδης συνδρομή	5%
Περιφερικό οίδημα	5%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ¹	12%
¹ Λεπτομέρειες για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρέχονται στην ενότητα της περιγραφής επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.	

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του rituximab στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA και MPA. Συνολικά, 4% των ασθενών στο σκέλος του rituximab εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος του rituximab ήταν ήπιες ή μέτριας έντασης. Κανένας ασθενής στο σκέλος του rituximab δεν είχε θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που θεωρήθηκαν ως ADRs ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και λοιμώξεις. **Μακροχρόνια παρακολούθηση (Μελέτη 3 της GPA/MPA):** Σε μία μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας, 97 ασθενείς με GPA και MPA έλαβαν θεραπεία με rituximab (μέση τιμή 8 εγχύσεις [εύρος 1-28]) για διάστημα έως 4 έτη, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική και την κρίση του γιατρού τους. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του rituximab στη PA και GPA και MPA και δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Μία ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη διεξήχθη σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA ή MPA. Η συνολική περίοδος της μελέτης περιελάμβανε μία φάση επαγωγής ύφεσης 6 μηνών με ελάχιστη παρακολούθηση 18 μηνών, έως 4,5 ετών συνολικά. Κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, το Rituximab χορηγήθηκε κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή (17 από τους 25 ασθενείς έλαβαν επιπλέον θεραπεία με rituximab). Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιτράπηκε (βλ. Παράγραφο 5.1). ADRs θεωρήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώθηκαν με συχνότητα ≥ 10%. Αυτά περιελάμβαναν: λοιμώξεις (17 ασθενείς [68%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 23 ασθενείς [92%] στη συνολική περίοδο της μελέτης), IRRs (15 ασθενείς [60%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 17 ασθενείς [68%] στη διάρκεια της συνολικής μελέτης) και ναυτία (4 ασθενείς [16%] στη φάση επαγωγής ύφεσης, 5 ασθενείς [20%] στη συνολική περίοδο της μελέτης). Κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου της μελέτης, το προφίλ ασφάλειας του rituximab ήταν συνεπές με αυτό που αναφέρθηκε κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης. Το προφίλ ασφάλειας του rituximab σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA ήταν συνεπές ως προς τον τύπο, τη φύση και τη σοβαρότητα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς στις εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των GPA ή MPA των ενήλικων. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA (μελέτη για την επαγωγή της ύφεσης σε ενήλικες ασθενείς) σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ορίστηκαν ως οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίζεται εντός 24 ωρών από την έγχυση και θεωρείται, από τους ερευνητές, σχετιζόμενο με την έγχυση στον πληθυσμό αφαλείας. Από τους 99 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab, 12 (12 %) παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (IRR). Όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν Βαθμού 1 ή 2 κατά CTC. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, εξάνθη, ερεθισμό του φάρυγγα, και τρόμο. Το rituximab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων. Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA (μελέτη για τη συντήρηση σε ενήλικες), 7/57 (12%) ασθενείς στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν τουλάχιστον μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων των συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια ή μετά την πρώτη έγχυση (9%) και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις (<4%). Όλα τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν ήπια ή μέτρια και τα περισσότερα από αυτά αναφέρθηκαν από τις Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου και τις Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, των Κατηγοριών/Οργανικών Συστημάτων (SOC). Στην κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς με GPA ή MPA, οι αναφερθείσες IRRs παρατηρήθηκαν κυρίως με την πρώτη έγχυση (8 ασθενείς [32%]) και στη συνέχεια μειώθηκαν στο χρόνο με τον αριθμό των εγχύσεων rituximab (20% με τη δεύτερη έγχυση, 12% με την τρίτη έγχυση και 8% με την τέταρτη έγχυση). Τα πιο συχνά συμπτώματα IRR που αναφέρθηκαν, κατά τη φάση επαγωγής ύφεσης ήταν: η κεφαλαλγία, το εξάνθημα, η ρινόρροια και η πυρεξία (8%, για κάθε σύμπτωμα). Τα παρατηρούμενα συμπτώματα των IRRs ήταν παρόμοια με αυτά που είναι γνωστά στους ενήλικες ασθενείς με GPA ή MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Η πλειοψηφία των IRRs ήταν Βαθμού 1 και Βαθμού 2, υπήρχαν δύο μη σοβαρές IRRs Βαθμού 3 και δεν αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού 4 ή 5. Μία σοβαρή IRR Βαθμού 2 (γενικευμένο οίδημα που επιπλώθηκε με θεραπεία) αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.4). **Λοιμώξεις:** Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) στο 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αποτελούνταν κυρίως από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, έρπη ζωστήρα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν περίπου 25 ανά 100 ασθενείς-έτη. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του rituximab ήταν η πνευμονία σε συχνότητα 4 %. Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, 30/57 (53%) ασθενείς στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν λοιμώξεις. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, οποιοδήποτε βαθμού, ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών. Οι λοιμώξεις ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στο σκέλος του rituximab περιελάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και έρπητα ζωστήρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (περίπου 12%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του rituximab ήταν ήπια ή μέτρια βρογχίτιδα. Στην κλινική δοκιμή στους παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή, ενεργό GPA και MPA, 91% των αναφερθεισών λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και το 90% ήταν ήπιες έως μέτριες. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στη συνολική φάση ήταν: οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTI) (48%), η γρίπη (24%), η επιπεφυκίτιδα (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (20%), οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (16%), η ιγμορίτιδα (16%), ιογενείς URTIs (16%), λοίμωξη του αυτιού (12%), γαστρεντερίτιδα (12%), φαρυγγίτιδα (12%), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (12%). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε 7 ασθενείς (28%) και συμπεριελάμβαναν: τη γρίπη (2 ασθενείς [8%]) και τη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (2 ασθενείς [8%]) ως τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα. **Κακοήθειες:** Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς που έλαβαν rituximab σε κλινική μελέτη στην GPA και τη MPA ήταν 2,00 ανά 100 ασθενείς-έτη με κοινή ημερομηνία λήξης στη δοκιμή (η οποία ήταν ο τελευταίος ασθενής να έχει ολοκληρώσει την περίοδο παρακολούθησης). Βάσει τυποποιημένων αναλογιών συχνότητας, η συχνότητα εμφάνισης των κακοήθειών φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε προηγουμένως σε ασθενείς με σχετιζόμενη ANCA αγγειίτιδα. Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, δεν αναφέρθηκαν κακοήθειες σε περίοδο παρακολούθησης έως 54 μήνες. **Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:** Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, καρδιακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 273 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 149-470), κατά το 6-μηνών πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συχνότητα των σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων ήταν 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 3 - 15). Τα συχνότερα αναφερόμενα περιστατικά ήταν ταχυκαρδία (4 %) και κοιλτική μαρμαρυγή (3 %) (βλ. παράγραφο 4.4). **Νευρολογικά συμβάματα:** Έχουν αναφερθεί συμβάματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES)/συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/RPLS) σε αυτοάνοσα νοσήματα. Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένης της υποκειμένης νόσου του/της ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. **Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β:** Ένας μικρός αριθμός περιστατικών επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που λάμβαναν rituximab μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Υπογασμασφαιριναιμία:** Υπογασμασφαιριναιμία (IgA, IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με GPA και MPA που έλαβαν θεραπεία με rituximab.: Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, στους 6 μήνες, στην ομάδα του rituximab, 27 %, 58 % και 51 % των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλά επίπεδα IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25 %, 50 % και 46 % στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης. Το ποσοστό των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκε μετά την εκδήλωση χαμηλών επιπέδων IgA, IgG ή IgM. Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ή μειώσεις στα επίπεδα ολικής ανοσοσφαιρίνης, IgG, IgM ή IgA καθ 'όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου μελέτης, 3/25 (12%) ασθενείς ανέφεραν ένα συμβάν υπογασμασφαιριναιμίας, 18 ασθενείς (72%) είχαν παρατεταμένα (οριζόμενα ως επίπεδα Ig κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τουλάχιστον 4 μήνες) χαμηλά επίπεδα IgG (εκ των οποίων 15 ασθενείς είχαν επίσης παρατεταμένα χαμηλά IgM). Τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IV-Ig). Βάσει των περιορισμένων δεδομένων δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το αν παρατεταμένα χαμηλά IgG και IgM οδήγησαν σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάλειψης των B κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Ουδτεροπενία:** Στη Μελέτη 1 της GPA/MPA, το 24 % των ασθενών στην ομάδα του rituximab (εφάπαξ κύκλος) και το 23 % των ασθενών στην ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης εμφάνισαν ουδτεροπενία βαθμού 3 κατά CTC ή μεγαλύτερο. Η ουδτεροπενία δεν σχετίστηκε με μία παρατηρούμενη αύξηση σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Στη Μελέτη 2 της GPA/MPA, η συχνότητα εμφάνισης ουδτεροπενίας όλων των βαθμών ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν rituximab έναντι 5% για τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Έχουν αναφερθεί

πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. Εμπειρία από την κοινή πέμφιγα: *Σύνοψη προφίλ ασφαλείας στη Μελέτη 1 της PV (Μελέτη ML22196) και Μελέτη 2 της PV (Μελέτη WA29330)*: Το προφίλ ασφαλείας του rituximab σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας, χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με κοινή πέμφιγα μελετήθηκε σε μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσεως μελέτη που περιελάμβανε 38 ασθενείς με κοινή πέμφιγα (PV), τυχαιοποιημένους στην ομάδα του rituximab (Μελέτη 1 της PV). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του rituximab έλαβαν μια αρχική δόση 1000 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη 1000 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 15 της Μελέτης. Δόσεις συντήρησης 500 mg ενδοφλεβίως χορηγήθηκαν τους μήνες 12 και 18. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 1000 mg ενδοφλεβίως τη στιγμή της υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1). Στη Μελέτη 2 της PV, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό παράγοντα, πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rituximab σε σύγκριση με τη μυκοφαίνολάτη μοφετίλ (MMF) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PV που απαιτούν από του στόματος κορτικοστεροειδή, 67 ασθενείς με PV έλαβαν θεραπεία με rituximab (αρχικά 1000 mg IV την Ημέρα 1 της Μελέτης και μια δεύτερη δόση 1000 mg IV την Ημέρα 15 της Μελέτης, που επαναλήφθηκαν τις Εβδομάδες 24 και 26) για διάστημα έως 52 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφαλείας του rituximab στην PV ήταν συνεπές με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στις άλλες εγκεκριμένες αυτοάνοσες ενδείξεις. *Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα για τις Μελέτες 1 και 2 της PV*: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) από τις Μελέτες 1 και 2 για την PV παρατίθενται στον Πίνακα 7. Στη Μελέτη 1 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ στους ασθενείς με PV που έλαβαν rituximab, με $\geq 2\%$ απόλυτη διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ομάδας που έλαβε rituximab και της ομάδας που έλαβε την καθιερωμένη δόση πρεδνιζόνης έως το μήνα 24. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στη Μελέτη 1. Στη Μελέτη 2 της PV, οι ADRs ορίστηκαν ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών με PV που έλαβαν rituximab και αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενα.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα που έλαβαν rituximab, από τη Μελέτη 1 της PV (έως το Μήνα 24) και από τη Μελέτη 2 της PV (έως την Εβδομάδα 52).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη από ιό έρπητα, Έρπητς Ζωστήρας, Στοματικός έρπητς, Επιπεφυκίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Καντιντίαση του στόματος, Ουρολοιμώξη
Νεοπλάσματα καθορίστη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)		Θήλωμα του δέρματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	Εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή	Μειζων κατάθλιψη, Ευερεθιστότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Άλγος άνω κοιλίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Κνησμός, Κνίδωση, Διαταραχή δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και οστικές διαταραχές		Μυοσκελετικός πόνος, Αρθραλγία, Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, Εξασθένηση, Πυρεξία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις*	

*Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις για την Μελέτη 1 της PV, περιελάμβαναν τα συμπτώματα που συλλέχθηκαν κατά την επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη μετά από κάθε έγχυση και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν κατά την ημέρα ή μια ημέρα μετά την έγχυση. Τα πιο συχνά, σχετιζόμενα με την έγχυση, συμπτώματα αντίδρασης/ Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 1 της PV περιλάμβαναν κεφαλαλγίες, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία, εξασθένηση και άλγος.
Τα πιο συχνά σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα αντίδρασης/Προτιμώμενοι όροι για τη Μελέτη 2 της PV ήταν η δύσπνοια, το ερύθημα, η υπεριδρωσία, η εξάνθημα, η υπόταση/ή χαμηλή αρτηριακή πίεση και το εξάνθημα/κνησμός εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: Στη Μελέτη 1 της PV, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν συχνές (58%). Σχεδόν όλες οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ήταν 29% (11 ασθενείς), 40% (15 ασθενείς), 13% (5 ασθενείς) και 10% (4 ασθενείς) μετά την πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από τη θεραπεία εξαιτίας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν παρόμοια σε είδος και σοβαρότητα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και GPA/MPA. Στη Μελέτη 2 της PV, οι IRRs εμφανίστηκαν κυρίως στην πρώτη έγχυση και η συχνότητα των IRRs μειώθηκε με επακόλουθες εγχύσεις: 17.9%, 4.5%, 3% και 3% των ασθενών εμφάνισαν IRRs στην πρώτη, δεύτερη, τρίτη και τέταρτη έγχυση αντίστοιχα. Σε 11/15 ασθενείς που εμφάνισαν τουλάχιστον μία IRR, οι IRRs ήταν Βαθμού 1 ή 2. Σε 4/15 ασθενείς αναφέρθηκαν IRRs Βαθμού ≥ 3 και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με rituximab τρεις από τους τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές (απειλητικές για τη ζωή) IRRs. Σοβαρές IRRs εμφανίστηκαν κατά την πρώτη (2 ασθενείς) ή τη δεύτερη (1 ασθενής) έγχυση και επιλύθηκαν με συμπτωματική θεραπεία. **Λοιμώξεις:** Στη Μελέτη 1 της PV, 14 ασθενείς (37%) στην ομάδα του rituximab εμφάνισαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε σύγκριση με 15 ασθενείς (42%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του rituximab ήταν λοιμώξεις απλού έρπητα και ζωστήρα, η βρογχίτιδα, η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η μυκητιασική λοίμωξη και η επιπεφυκίτιδα. Τρεις ασθενείς (8%) στην ομάδα του rituximab εμφάνισαν συνολικά 5 σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, λοίμωξη θρόμβωσης, λοίμωξη μεσοπνευμονίου δικού, πνευμονική λοίμωξη, σήψη από σταφυλόκοκκο) και ένας ασθενής (3%) στην ομάδα της καθιερωμένης δόσης πρεδνιζόνης εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*). Στη μελέτη 2 της PV, 42 ασθενείς (62,7%) στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν λοιμώξεις. Οι πιο συχνές λοιμώξεις στην ομάδα του rituximab ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Έξι ασθενείς (9%) στο σκέλος του rituximab παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις. **Εργαστηριακές αναμεικτές** Στη μελέτη 2 της PV, στο σκέλος του rituximab παρατηρήθηκαν πολύ συχνά μετά τη έγχυση παροδικές μειώσεις στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, που προκλήθηκαν από μειώσεις στους πληθυσμούς των περιφερικών Τ-κυττάρων, καθώς και παροδική μείωση του επιπέδου του φωσφόρου. Αυτά θεωρήθηκαν ότι προκλήθηκαν από την προληπτική IV έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης. Στη Μελέτη 2 της PV, χαμηλά επίπεδα IgG παρατηρήθηκαν συχνά και χαμηλά επίπεδα IgM παρατηρήθηκαν πολύ συχνά ωστόσο, δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά την εκδήλωση χαμηλών IgG ή IgM. **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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογειών 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, 6250 Kundl, Αυστρία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Rixathon 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: EU/1/17/1185/003, EU/1/17/1185/004. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιουνίου 2017. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 16/08/2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

RIX_ADV_001_Sept 2021 GR2109011248

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

SANDOZ A Novartis Division

KAK: **Sandoz GmbH**
Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία
Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz division
Φραγκοκκλησιός 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

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



ΔΩΣΤΕ ΖΩΗ ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Reblozyl® - ο πρώτος παράγοντας ωρίμανσης ερυθροκυττάρων που δύναται να μειώσει την ανάγκη μεταγγίσεων¹⁻³

Reblozyl® 
(luspatercept)

References: 1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, SmPC Ιούλιος 2021 2. Cappellini M.D. et al A phase 3 trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia; N Engl J Med 2020;382:1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182 3. Fenaux P. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome; N Engl J Med 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892

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

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία

Εκτιμώμενη Λ.Τ.

Ελλάδα: Reblozyl 25mg 1.541,72 € Reblozyl 75mg 4.524,83 €

Κύπρος: Reblozyl 25mg 1.736,47 € Reblozyl 75mg 4.932,30 €

 Bristol Myers Squibb™

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

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

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

Πίνακας 1: Μειώσεις δόσης για ΜΔΣ

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

Πίνακας 2: Μειώσεις δόσης για β-θαλασσαιμία

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

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου σχετιζόμενες με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8), η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να βελτιωθεί η τοξικότητα ή να επανέλθει στην αρχική τιμή. Μετά από καθυστέρηση δόσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν εκ νέου με την προηγούμενη δόση τους ή με μειωμένη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες για τη μείωση δόσης. **Παράλειψη δόσης** Σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης της χορήγησης της προγραμματισμένης δόσης, θα πρέπει να χορηγηθεί το Reblozyl στον ασθενή το συντομότερο δυνατό και η δοσολογία να συνεχιστεί σύμφωνα με τη συνταγογράφηση με χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. **Ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια ανταπόκρισης** Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν απώλεια ανταπόκρισης στο Reblozyl, θα πρέπει να αξιολογηθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες (π.χ. αιμορραγικό συμβάν). Εάν αποκλειστούν τα συνήθη αίτια απώλειας αιματολογικής ανταπόκρισης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης όπως περιγράφεται παραπάνω για την αντίστοιχη ένδειξη θεραπείας. **Διακοπή** Το Reblozyl θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση της επιβάρυνσης μετάγγισης μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν ενλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιασδήποτε στιγμή. **Ειδικά πληθυσμοί** **Ηλικιωμένοι** Για το Reblozyl δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). **Ηπατική δυσλειτουργία** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ολική χοληρυθρίνη (BIL) > ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή/και αιμωπεροπρωτεΐνη αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αιμωπεροπρωτεΐνη (AST) < 3 x ULN (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δόσης για ασθενείς με ALT ή AST ≥ 3 x ULN ή ηπατική βλάβη CTCAE Βαθμού ≥ 3 λόγω έλλειψης δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 90 και ≥ 30 mL/min/1,73 m2). Δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR

< 30 mL/min/1,73 m2) λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νεφρική λειτουργία σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Reblozyl στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ή σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Reblozyl στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη β-θαλασσαιμία. Για μη κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3. **Τρόπος χορήγησης** Για υποδόρια χρήση. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα Reblozyl θα πρέπει να εγχέεται υποδόρια στον άνω βραχίονα, τον μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Ο ακριβής συνολικός όγκος δοσολογίας του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για τον ασθενή θα πρέπει να υπολογιστεί και να εξαχθεί αργά από το(α) φιαλίδιο(α) μονήρους δόσης, σε μία σύριγγα. Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,2 mL. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,2 mL, ο συνολικός όγκος θα πρέπει να χωρίζεται σε ξεχωριστές ενέσεις παρόμοιου όγκου και να χορηγείται σε ξεχωριστές θέσεις. Εάν απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις, πρέπει να χρησιμοποιείται νέα σύριγγα και βελόνα για κάθε υποδόρια ένεση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται περισσότερες της μίας δόσης από ένα φιαλίδιο. Εάν το διάλυμα Reblozyl έχει ψυχθεί μετά την ανασύσταση, θα πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο 15-30 λεπτά πριν από την ένεση, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό θα κάνει την ένεση πιο άνετη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Ικθυλασιμότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η ικθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Θρομβοεμβολικά συμβάντα** Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά συμβάντα (TEE) στο 3,6% (8/223) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Τα αναφερόμενα TEE περιελάμβαναν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), θρόμβωση πνευμονικής φλέβας, πνευμονική εμβολή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς με TEE είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη TEE (π.χ. ιστορικό θρομβοκυττάρωσης ή συγχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης). Η εμφάνιση TEE δεν συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα Hb. Το πιθανό όφελος από τη θεραπεία με luspaterccept θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης TEE σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία με σπληνεκτομή και άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη TEE. Η θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. **Αυξημένη αρτηριακή πίεση** Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, οι ασθενείς που έλαβαν luspaterccept είχαν μέση αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των 5 mmHg από την αρχική τιμή (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση luspaterccept. Σε περίπτωση επίμονης υπέρτασης ή εξάρσεων προϋπάρχουσας υπέρτασης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για υπέρταση σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες. **Περιεχόμενο νατρίου** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίμονες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση ηλκιοπροστατικών παραγόντων σιδήρου δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του luspaterccept. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Reblozyl και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Reblozyl, πρέπει να γίνει τεστ κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. **Κύηση** Η θεραπεία με το Reblozyl δεν θα πρέπει να ξεκινάει εάν η γυναίκα είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Reblozyl σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Reblozyl αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος, το Reblozyl θα πρέπει να διακοπεί. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν το luspaterccept ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το luspaterccept ανιχνεύθηκε στο γάλα θηλαζόντων επιμυών (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω των άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών του luspaterccept σε νεογνά/βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της αγωγής με Reblozyl και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία με Reblozyl, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. **Γονιμότητα** Η επίδραση του luspaterccept στη γονιμότητα στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το luspaterccept μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Reblozyl μπορεί να έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ικανότητα αντίδρασης κατά την εκτέλεση αυτών των εργασιών μπορεί να επηρεαστεί λόγω κινδύνου κόπωσης, λιγύγυ, ζάλης ή συγκοπής (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να μάθουν τυχόν επιπτώσεις στην ικανότητά τους να οδηγούν και να χρησιμοποιούν μηχανήματα. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας** **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κόπωση, διάρροια, εξασθένιση, ναυτία, ζάλη, οσφυαλγία και κεφαλαλγία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού 3 ή ανώτερου (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) περιελάμβαναν συγκοπή/προσυκοπή, κόπωση, υπέρταση και εξασθένιση. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) ήταν η ουρολοιμώξη, η οσφυαλγία και η συγκοπή. Εξασθένιση, κόπωση, ζάλη και κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης παρατηρήθηκε στο 2,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspaterccept ήταν κόπωση και κεφαλαλγία. **β-θαλασσαιμία** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν το Reblozyl (τουλάχιστον στο 15% των ασθενών) ήταν κεφαλαλγία, οστικές πόνος και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν υπερευρυχαιμία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν θρομβοεμβολικά συμβάντα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση πνευμονικής φλέβας και πνευμονική εμβολή (βλ. παράγραφο 4.4). Ο οστικός πόνος, η εξασθένιση, η κόπωση, η ζάλη και η κεφαλαλγία εμφανίζονταν συχνότερα κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας παρατηρήθηκε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspaterccept. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας στο σκέλος θεραπείας με luspaterccept ήταν αρθραλγία, οσφυαλγία, οστικός πόνος και κεφαλαλγία. **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών** Η υψηλότερη συχνότητα για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση που παρατηρήθηκε και αναφέρθηκε στις δύο προεγκριτικές μελέτες σε ΜΔΣ

και β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και τον προτιμώμενο όρο. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για ΜΔΣ	Συχνότητα (κάθε βαθμού) για β-θαλασσαιμία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	Συχνές
	ουρολοιμώξη	Πολύ συχνές	Συχνές
	λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού	Συχνές	Πολύ συχνές
	γρίπη	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία*	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	συγκοπή/προσυγκοπή	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος/στατικός ίλιγγος	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση~	Συχνές	Συχνές
	θρομβοεμβολικά συμβάντα§	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	αρθραλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
	πόνος στα οστά	Συχνές	Πολύ συχνές
	κόπωση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση	Πολύ συχνές	Συχνές
	αντιδράσεις στο σημείο ένεσης#	Συχνές	Συχνές

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

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Πόνος στα οστά Ο οστικός πόνος αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 8,3%) και στο 2,6% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 3,9%). Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept, ο οστικός πόνος ήταν πιο συχνός τους πρώτους 3 μήνες (16,6%) σε σύγκριση με τους μήνες 4-6 (3,7%). Τα περισσότερα συμβάντα (41/44 συμβάντα) ήταν Βαθμού 1-2, με 3 συμβάντα Βαθμού 3. Ένα από τα 44 συμβάντα ήταν σοβαρό και 1 συμβάν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. **Αρθραλγία** Η αρθραλγία αναφέρθηκε στο 19,3% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 11,9%) και στο 5,2% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 11,8%). Στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept, η αρθραλγία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 ασθενείς (0,9%). **Υπέρταση** Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept είχαν μέση αύξηση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση των 5 mmHg από την αρχική τιμή που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η υπέρταση αναφέρθηκε στο 8,5% των ασθενών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 9,2%) και στο 8,1% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (εικονικό φάρμακο 2,8%). Βλ. παράγραφο 4.4. Σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 για 5 ασθενείς (3,3%) που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept και για 3 ασθενείς (3,9%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3 σε 4 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (0,0% εικονικό φάρμακο). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε λόγω υπέρτασης. Βλ. παράγραφο 4.4. **Υπερευαισθησία** Οι αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος των βλεφάρων, της υπερευαισθησίας στο φάρμακο, του πρηξίματος προσώπου, του περιτοναϊκού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου, αγγειοοιδήματος, του πρηξίματος των χειλιών, του εξανθήματος λόγω φαρμάκου) αναφέρθηκαν στο 4,6% των ασθενών με ΜΔΣ (2,6% εικονικό φάρμακο) και στο 4,5% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept (1,8% εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1/2. Σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που έλαβαν θεραπεία με luspatertcept, η υπερευαισθησία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (0,4%). **Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης** Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (συμπεριλαμβανομένου ερυθρήματος στο σημείο ένεσης, κνησμού στο σημείο ένεσης, οιδήματος στο σημείο ένεσης και εξανθήματος στο σημείο ένεσης) αναφέρθηκαν στο 3,9% των ατόμων με ΜΔΣ (εικονικό φάρμακο 0,0%) και στο 2,2% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspatertcept (εικονικό φάρμακο 1,8%). Σε κλινικές μελέτες, όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή. **Θρομβοεμβολικά συμβάντα** Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της θρόμβωσης πυλαίας φλέβας, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της πνευμονικής εμβολής)

παρατηρήθηκαν στο 3,6% των ασθενών με β-θαλασσαιμία που έλαβαν luspatertcept (εικονικό φάρμακο 0,9%). Όλα τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα ΤΕ ανάμεσα στα σκέλη του luspatertcept και του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΜΔΣ. Β παράγραφο 4.4. **Ανισογονικότητα** Σε κλινικές μελέτες σε ΜΔΣ, μια ανάλυση 260 ασθενών με ΜΔΣ, οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatertcept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρούσα αντισωμάτων αντι-luspatertcept έδειξε ότι 23 (8,8%) ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκαν θετικοί γ αναδιδόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspatertcept, συμπεριλαμβανομένων 9 (3,5%) ασθενών με ΜΔΣ που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του luspatertcept. Σε κλινικές μελέτες για τη β-θαλασσαιμία, μία ανάλυση 284 ασθενών με β-θαλασσαιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με luspatertcept και οι οποίοι αξιολογήθηκαν για την παρούσα αντισωμάτων αντι-luspatertcept έδειξε ότι 4 (1,4%) ασθενείς με β-θαλασσαιμία βρέθηκαν θετικοί για αναδιδόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα αντι-luspatertcept, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,7%) ασθενών με β-θαλασσαιμία που είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά luspatertcept. Η συγκέντρωση luspatertcept στον ορό έτεινε να μειωθεί παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Δι αναφέρθηκαν σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με αντισώματα αντι-luspatertcept. Δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στις αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας ή τις αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και την παρούσα αντισωμάτων αντι-luspatertcept. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είν σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, C' 1475 Λευκωσία Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4. Υπερδοσολογία** Η υπερδοσολογία με το luspatertcept μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών της Hb πάνω από το επιθυμητό επίπεδο. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με luspatertcept θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb να είναι ≤ 11 g/dL. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ** **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαναιμικά σκευάσματα άλλα αναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA06. **Μηχανισμός δράσης** Το luspatertcept, ένα παράγοντας ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες υπερ-οικογενείας μετασχηματιστικού αυθητικού παράγοντα (TGF-β). Με δέσμευση σε συγκεκριμένους ενδογενείς συνδέτες (π.χ. GDF- 11, ακτιβίνη Β), luspatertcept αναστέλλει τη σήμανση Smad2/3, με αποτέλεσμα την ερυθροποίηση ωρίμανση μέσω της διαφοροποίησης των ερυθροειδών προδρόμων (νορμωλαστών) τελικού σταδίου στον μυελό των οστών. Η σήμανση Smad2/3 είναι μη φυσιολογικά υψηλή σε μοντέλα νόσου που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση, δηλαδή ΜΔΣ και β-θαλασσαιμία, και στον μυελό των οστών των ασθενών με ΜΔΣ. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** **Μυελοδυσπλαστική σύνδρομο** αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatertcept αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη Φάσης πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο MEDALIST (ACI 536-MDS-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (≥ 2 μονάδες εβδομάδες) λόγω ΜΔΣ πολύ-χαμηλού, χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου με βάση το Διεθνή Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (IPSS-R) οι οποίοι έχουν δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες 15%). Οι ασθενείς χρειάζονταν είτε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) με ανεπαρκή ανταπόκριση, να μην είναι επιλέξιμοι για ES (που έχει προσδιοριστεί ότι είναι απίθανο να ανταποκριθούν στη θεραπεία ESA με ερυθροποιητικό ορού (EPO) > 200 U/L) ή να έχουν δυσανεξία στη θεραπεία ESA. Ασθενείς με διαγραφή 5q (del5 ΜΔΣ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 2 εβδομάδες, κατόπιν συνέχισαν τη θεραπεία εάν είχαν επιδείξει κλινικό όφελος και απουσία εξέλιξης της νόσου. Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία. Συνολικά 229 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspatertcept 1,0 mg/kg (n=153) ή εικονικό φάρμακο (n=76) κάθε 3 εβδομάδες. Συνολικά 128 (83,7%) και 68 (89,5%) ασθενείς που λαμβάνουν luspatertcept και εικονικό φάρμακο ολόκληρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 7 (51%) και 12 (15,8%) ασθενείς που λάμβαναν luspatertcept και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες θεραπείας. Επιτρέπει τη τυφλοποίηση δόσης έως 1,75 mg/kg. Η δόση 1,75 mg/kg μπορεί να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήπι επιλέξιμοι να λάβουν την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC), η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, χηλικοποιητικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με ΜΔΣ στη μελέτη ACE-536-MDS-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

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

	Luspatertcept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία (έτη)		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Ηλικιακές κατηγορίες, n (%)		
<64 ετών	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 ετών	72 (47,1)	29 (38,2)
≥75	52 (34,0)	31 (40,8)
Φύλο, n (%)		
Ανδρας	94 (61,4)	50 (65,8)
Γυναίκα	59 (38,6)	26 (34,2)
Φυλή, n (%)		
Μαύρη	1 (0,7)	0 (0,0)
Λευκή	107 (69,9)	51 (67,1)
Δεν συλλέγονται ούτε αναφέρονται	44 (28,8)	24 (31,6)
Άλλα	1 (0,7)	1 (1,3)
Χαρακτηριστικά της νόσου		

Κατηγορίες ΕΡΟ σε ορό (U/L) β, n (%) < 200 200 έως 500 > 500 Λείπει	88 (57,5) 43 (28,1) 21 (13,7) 1 (0,7)	50 (65,8) 15 (19,7) 11 (14,5) 0
Φερριτίνη ορού (μg/L) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
Κατηγορία κινδύνου κατάταξης IPSS-R, n (%) Πολύ χαμηλή Χαμηλή Ενδιάμεση Άλλα	18 (11,8) 109 (71,2) 25 (16,3) 1 (0,7)	6 (7,9) 57 (75,0) 13 (17,1) 0
Επιβάρυνση μετάγγισης RBC αναφοράς/ 8 εβδομάδες, n (%) ≥ 6 μονάδες ≥ 6 και < 8 μονάδες ≥ 8 και < 12 μονάδες ≥ 12 μονάδες < 6 μονάδες ≥ 4 και < 6 μονάδες < 4 μονάδες	66 (43,1) 35 (22,9) 24 (15,7) 7 (4,6) 87 (56,9) 41 (26,8) 46 (30,1)	33 (43,4) 15 (20,2) 17 (22,4) 1 (1,3) 43 (56,6) 23 (30,3) 20 (26,3)
Αιμοσφαιρίνηδ (g/dL) Μέση (ελάχ., μέγ)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%) Μεταλλαγμένο Μη μεταλλαγμένο Λείπει	149 (92,2) 12 (7,8) 0	65 (85,5) 10 (13,2) 1 (1,3)

ΕΡΟ=ερυθροποιητίνη. IPSS-R=Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης-Αναθεωρημένο α 0 χρόνος από την αρχική διάγνωση ΜΔΣ ορίστηκε ως ο αριθμός των ετών από την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης έως την ημερομηνία της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. β Η ΕΡΟ αναφοράς ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή της ΕΡΟ μέσα σε 35 ημέρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου μελέτης. γ Συλλέχθηκε κατά τις 16 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση. δ Οι αιμοσφαιρίνη αναφοράς ορίστηκε η τελευταία τιμή που μετρήθηκε κατά ή πριν από την ημερομηνία της πρώτης δόσης του υπό έρευνα προϊόντος (ΥΕΠ). Μετά την εφαρμογή του κανόνα 14/3 ημερών, η Hb αναφοράς ορίστηκε ως η χαμηλότερη τιμή της Hb που παρουσιάστηκε εντός 35 ημερών κατά ή πριν από την πρώτη δόση του ΥΕΠ. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

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

Τελικό σημείο	Luspatercept (N=153)	Εικονικό φάρμακο (N=76)
Πρωτεύον τελικό σημείο		
• RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες (Εβδομάδα 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	24,56 (14,48, 34,64)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)α	5,065 (2,278, 11,259)	
τιμή p ^β	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία		
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-24) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	20,00 (10,92, 29,08)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)α	5,071 (2,002, 12,844)	
τιμή pα	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 εβδομάδες (Εβδομάδες 1-48) Αριθμός ατόμων που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης %) ^β	51 (33,3)	9 (11,8)
• Κοινή διαφορά κινδύνου στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	21,37 (11,23, 31,51)	
Λόγος πιθανοτήτων (ΔΕ 95%)α	4,045 (1,827, 8,956)	
τιμή p ^β	0,0003	
Συχνότητα συμβάντος μετάγγισης		
• Εβδομάδες 1-24 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,68 (0,58, 0,80)	
• Εβδομάδες 25-48 Ενδιάμεσος ρυθμός μετάγγισης (ΔΕ 95%)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Σχετικός κίνδυνος έναντι εικονικού φαρμάκου	0,72 (0,60, 0,86)	

RBC Μονάδες μετάγγισης		
• Εβδομάδες 1-24 Επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς <6 μονάδες/8 εβδομάδες Διάμεση LS (SE) ΔΕ 95% για διάμεση LS	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Μέση διαφορά LS (SE) (luspatercept έναντι εικονικού φαρμάκου) ΔΕ 95% για μέση διαφορά LS	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	

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

RBC-TI: Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις RBC, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης α Εξέταση Cochran-Mantel-Haenszel που διαστρωμάτυνεται βάσει της μέσης επιβάρυνσης μετάγγισης αναφοράς (≥ 6 μονάδες *έναντι* < 6 μονάδων ανά 8 εβδομάδες) και βαθμολογία IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλή ή χαμηλή *έναντι* ενδιάμεσης). β Μετά από την επίσκεψη αξιολόγησης της νόσου την Εβδομάδα 25, οι ασθενείς που δεν αποκόμιζαν πλέον όφελος, διέκοψαν την αγωγή, ορισμένοι ασθενείς με εικονικό φάρμακο συνεισέφεραν δεδομένα προς αξιολόγηση σε επόμενο χρονικό σημείο σε σύγκριση με το luspatercept (n=12 έναντι n=78, αντίστοιχα).

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

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

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

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

β Εάν κάποιος ασθενής δεν διαθέτει τιμή φερριτίνης ορού εντός του προκαθορισμένου διαστήματος μετά την αρχική αξιολόγηση, η φερριτίνη ορού υπολογίζεται από την τιμή αναφοράς. γ Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης για τη σύγκριση της θεραπευτικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων (συμπεριλαμβανομένης της ονομαστικής τιμής p), χρησιμοποιώντας τη μεταβολή της φερριτίνης ορού ως την εξαρτώμενη μεταβλητή, τη θεραπευτική ομάδα (2 επίπεδα) ως παράγοντα και την τιμή αναφοράς φερριτίνης ορού ως συμμεταβλητή, με διαστρωμάτωση ανά μέση απαίτηση αναφοράς μετάγγισης RBC (≥ 6 μονάδες *έναντι* < 6 μονάδων RBC ανά 8 εβδομάδες) και IPSS-R αναφοράς (πολύ χαμηλού ή χαμηλού *έναντι* ενδιάμεσου κινδύνου).

Η διάρκεια διάρκεια της μεγαλύτερης περιόδου που είναι ανεξάρτητη από μετάγγιση με RBC (RBC-TI) μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο σκέλος θεραπείας με luspaterecept, ήταν 30,6 εβδομάδες. Το 62,1% (36/58) των ατόμων που αποκρίθηκαν στο luspaterecept οι οποίοι πέτυχαν RBC-TI ≥ 8 εβδομάδες από την Εβδομάδα 1-24 είχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια RBC-TI τη στιγμή της ανάλυσης. *β-θαλασσαιμία* Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspaterecept αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 BELIEVE (ACE- 536-B-THAL-001) σε ενήλικες ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με β-θαλασσαιμία που χρειάζονται μεταγγίσεις RBC (6-20 μονάδες RBC/24 εβδομάδες) χωρίς περίοδο ελεύθερη μεταγγίσεων > 35 ημερών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι ασθενείς και στο σκέλος του luspaterecept και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 48 και έως 96 εβδομάδες. Μετά την άρση τυφλοποίησης, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο μπόρεσαν να περάσουν στο luspaterecept. Συνολικά 336 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υποδορίως luspaterecept 1,0 mg/kg (n=224) ή εικονικό φάρμακο (n=112) κάθε 3 εβδομάδες. Επιτρέπεται τυλοποίηση δόσης έως 1,25 mg/kg. Η δόση μπορούσε να καθυστερήσει ή να μειωθεί ανάλογα με το επίπεδο της Hb. Όλοι οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν BSC, η οποία περιελάμβανε μεταγγίσεις RBC, κηλικοποιητικούς παράγοντες σιδήρου, χρήση αντιβιοτικών, αντι-ιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών και διατροφική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη S/β-θαλασσαιμία ή άλφα (α)-θαλασσαιμία ή που έπασχαν από βλάβη μείζονος οργάνου (ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο, πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια). Ασθενείς με πρόσφατη DVT ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη χρήση αγωγής με ESA, ανοσοκατασταλτικά ή υδροξυουρία αποκλείστηκαν επίσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου σε ασθενείς με β- θαλασσαιμία στη μελέτη ACE-536-B-THAL-001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

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

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

α Ως κατώφλι 12 εβδομάδων προ μετάγγισης ορίστηκε η διάμεση όλων των τεκμηριωμένων τιμών Hb προ μεταγγίσεων για έναν ασθενή κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων πριν από την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. β Η κατηγορία «Λείπει» περιλαμβάνει ασθενείς στον πληθυσμό που δεν είχαν αποτέλεσμα για την παράμετρο που παρατίθεται. Έγινε άρση τυφλοποίησης στη μελέτη για αναλύσεις, όταν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν διακόψει τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται παρακάτω.

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

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

Τιμή pβ	0,0303	
Εβδομάδες 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)α	9,4 (5,0, 13,7)	
Τιμή pβ	0,0017	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης. α Η διαφορά στις αναλογίες (luspaterecept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ. β Τιμή p από την εξέταση Cochran Mantel-Haenszel που διαστρωματώνεται ανά γεωγραφική περιοχή.

Ερευνητικά ευρήματα

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

Τελικό σημείο	Luspaterecept (N=224)	Εικονικό φάρμακο (N=112)
≥ 33% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	158 (70,5)	33 (29,5)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)α	41,1 (30,7, 51,4)	
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	92 (41,1)	3 (2,7)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)α	38,4 (31,3, 45,5)	
≥ 50% μείωση από την τιμή αναφοράς της επιβάρυνσης μετάγγισης RBC με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων για 12 διαδοχικές εβδομάδες, συγκριτικά με το διάστημα 12 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία		
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 12 εβδομάδες*	90 (40,2)	7 (6,3)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)α	33,9 (26,1, 41,8)	
Οποιοσδήποτε διαδοχικές 24 εβδομάδες*	37 (16,5)	1 (0,9)
Διαφορά στις αναλογίες (95% ΔΕ)α	15,6 (10,5, 20,8)	
Μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την τιμή αναφοράς στην επιβάρυνση μετάγγισης (μονάδες RBC/48 εβδομάδες)		
Εβδομάδες 1 έως Εβδομάδα 48		
Διάμεση LS	-4,67	+1,16
Μέση διαφορά LS (luspaterecept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ)β	-5,83 (-7,01, -4,6)	
Εβδομάδες 49 έως Εβδομάδα 96		
Διάμεση LS	-5,66	+2,19
Μέση διαφορά LS (luspaterecept-εικονικό φάρμακο) (95% ΔΕ)β	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης. α Η διαφορά στις αναλογίες (luspaterecept + BSC – εικονικό φάρμακο + BSC) και 95% ΔΕ εκτιμάται από την ανεξάρτητη ακρίβεια του στατιστικού τεστ. β Οι εκτιμήσεις βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA με τις γεωγραφικές περιοχές και την επιβάρυνση μετάγγισης αναφοράς ως συστηματικές Μείωση των μέσων επιπέδων φερριτίνης στον ορό παρατηρήθηκε από την τιμή αναφοράς στο σκέλος του luspaterecept σε σύγκριση με την αύξηση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 (- 233,51 μg/L *έναντι* +114,28 μg/L που οδήγησε σε διαφορά στη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων της θεραπείας κατά -347,8 μg/L (95% ΔΕ: -516,95, -178,65). Το 80,4% (127/158) των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στο luspaterecept και πέτυχαν τουλάχιστον 33% μείωση της επιβάρυνσης μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε διαστήματος 12 διαδοχικών εβδομάδων πέτυχαν 2 ή περισσότερα επεισόδια ανταπόκρισης τη στιγμή της ανάλυσης. *Παιδιατρικός πληθυσμός* *Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). *β-Θαλασσαιμία* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Reblozyl σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 6 ετών με β-θαλασσαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** *Απορρόφηση* Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, το luspaterecept απορροφάται βραδώς μετά την υποδόρια χορήγηση, με το C_{max} σε ορό που παρατηρείται συχνά, περίπου 7 ημέρες μετά τη δόση σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) του πληθυσμού υποδηλώνει ότι η απορρόφηση του luspaterecept στην κυκλοφορία είναι γραμμική στο εύρος των δόσεων που μελετώνται και η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την θέση της υποδόριας ένεσης (άνω βραχίονας, μηρός ή κοιλιακή χώρα). Η διατομική μεταβλητότητα της AUC ήταν περίπου 38% σε ασθενείς με ΜΔΣ και 36% σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. *Κατανομή* Στις συνιστώμενες δόσεις, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 9,68 L για ασθενείς με ΜΔΣ και 7,08 L για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Ο μικρός όγκος κατανομής υποδεικνύει ότι το luspaterecept περιορίζεται κυρίως σε εξωκυτταρικά υγρά, που συνάδουν με τη μεγάλη μοριακή μάζα του. *Βιομετασχηματισμός* Το luspaterecept αναμένεται να καταβολιτοεί σε αμινοξέα με γενική διαδικασία αποικοδόμησης πρωτεϊνών. *Αποβολή* Το luspaterecept δεν αναμένεται να εκκρίνεται στα ούρα λόγω της μεγάλης μοριακής της μάζας που είναι πάνω από το όριο αποκλεισμού μεγέθους οπειραματικής διήθησης. Στις συνιστώμενες δόσεις, η μέση φαινομενική ολική κάθαρση ήταν 0,516 L/ημέρα για ασθενείς με ΜΔΣ και 0,437 L/ημέρα για β- θαλασσαιμία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό ήταν περίπου 13 ημέρες για τους ασθενείς με ΜΔΣ και 11 ημέρες για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. *Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα* Η αύξηση της C_{max} του luspaterecept και της AUC στον ορό είναι περίπου ανάλογη με τις αυξήσεις της δόσης από 0,125 σε 1,75 mg/kg. Η κάθαρση του luspaterecept ήταν ανεξάρτητη από τη δόση ή τον χρόνο. Όταν χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες, η συγκέντρωση του luspaterecept στον ορό φθάνει στη σταθερή κατάσταση μετά από 3 δόσεις, με αναλογία συσσώρευσης περίπου 1,5. *Ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης* Σε ασθενείς που έλαβαν < 4 μονάδες μετάγγισης RBC εντός 8 εβδομάδων πριν από τη μελέτη, η Hb αυξήθηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και η αύξηση συσχετίστηκε με τον χρόνο μέχρι να επιτευχθεί η C_{max} του luspaterecept. Η μεγαλύτερη μέση αύξηση της Hb παρατηρήθηκε μετά την πρώτη δόση, ενώ

παρτηρήθηκαν επιπλέον μικρότερες αυξήσεις μετά από επακόλουθες δόσεις. Τα επίπεδα της Hb επανήλθαν στην τιμή έναρξης περίπου 6 έως 8 εβδομάδες από την τελευταία δόση (0,6 έως 1,75 mg/kg). Η αύξηση της έκθεσης του luspatercept (AUC) στον ορό συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση Hb σε ασθενείς με ΜΔΣ ή β-θαλασσαιμία. Ειδικά πληθυσμοί Ηλικιωμένοι Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς ηλικιακού εύρους από 18 έως 95 ετών, με μέση ηλικία τα 72 έτη για τους ασθενείς με ΜΔΣ και τα 32 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην AUC ή την κάθαρση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων (< 65, 65-74 και ≥ 75 ετών για τους ασθενείς με ΜΔΣ, 18-23, 24-31, 32-41 και 42-66 έτη για ασθενείς με β-θαλασσαιμία). Ηπατική δυσλειτουργία Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (BIL, ALT και AST ≤ ULN, N = 207), ήπια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1 – 1,5 x ULN και ALT ή AST > ULN, N = 160), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 1,5 – 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 138), ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (BIL > 3 x ULN, οποιαδήποτε ALT ή AST, N = 40) όπως ορίζεται από τα κριτήρια περί ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις των κατηγοριών ηπατικής λειτουργίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST, μέχρι 3 x ULN) και αυξημένα συνολικά BIL (4 – 246 μmol/L) στην κάθαρση του luspatercept. Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC σε ομάδες ηπατικής λειτουργίας. Τα ΦΚ δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST) ≥ 3 x ULN. Νεφρική δυσλειτουργία Η ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού για το luspatercept περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m², N = 315), ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως 89 mL/min/1,73 m², N = 171) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², N = 59). Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης και στην AUC, σε ομάδες νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Άλλοι εγγενείς παράγοντες Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά πληθυσμού δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC του luspatercept ή στην κάθαρση: φύλο και φυλή (Ασιατική έναντι Λευκής). Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του luspatercept: επίπεδο ερυθροποιητίνης στον ορό, επιβάρυνση μετάγγισης RBC, δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ΜΔΣ, προσδιορισμός γονότυπου β-θαλασσαιμίας (β0/β0 έναντι μη-β0/β0) και σπληνεκτομή. Ο όγκος κατανομής και κάθαρση του luspatercept αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας το δολολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τοξικότητα μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης Μετά από επανειλημμένη χορήγηση του luspatercept σε επιμύες, οι τοξικολογικές περιελάμβαναν: μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, συμφύρωση, νέκρωση ή/και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ηπατοκυτταρική διαδικασία σχηματισμού κενωτοπύων και νέκρωση, ενανθράκωση του αδενικού στομάχου και μειωμένα βάρη καρδιάς και πνευμόνων χωρίς σχετικά ισολογικά ευρήματα. Σε αρκετές μελέτες σε επιμύες και κουνέλια σημειώθηκε κλινική παρατήρηση προηγμένων οπθίλων άκρων/ποδιών (συμπεριλαμβανομένων των μελετών νεανικής και αναπαραγωγικής τοξικότητας). Σε έναν νεαρό επιμύ, αυτό συσχετίστηκε ιστοπαθολογικά με σχηματισμό νέου οστού, ίνωση και φλεγμονή. Η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε και σε πειθήνους. Πρόσθετες τοξικότητες σε πειθήνους περιελάμβαναν: αγγειακό εκφυλισμό και φλεγμονώδεις διηθήσεις στο χοριοειδές πλέγμα. Στη μελέτη τοξικότητας 6 μηνών, η μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας σε πειθήνους, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 0,3 mg/kg (0,3 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Δεν εντοπίστηκε NOAEL σε επιμύες και το χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) στην 3-μηνιαία μελέτη επιμύων ήταν 1 mg/kg (0,9 φορές περισσότερο από την κλινική έκθεση στα 1,75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες). Καρκινогένεση και μεταλλαξιογόνεση Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ούτε καρκινογένεσης ούτε μεταλλαξιογένεσης με το luspatercept. Αιματολογικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 44 επιμύες που εξετάστηκαν στην ομάδα υψηλότερης δόσης (10 mg/kg) στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας. Η εμφάνιση αυτών των όγκων σε νεαρά ζώα είναι ασυνήθιστη και δεν μπορεί να αποκλειστεί η σκέψη τους με τη θεραπεία με luspatercept. Στη δόση των 10 mg/kg, στην οποία παρατηρήθηκαν όγκοι, η έκθεση αποτελεί πολλαπλάσιο της έκθεσης περίπου 4 φορές επί της εκτιμώμενης έκθεσης σε κλινική δόση 1,75 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες πολλαπλασιαστικές ή προ-νεοπλασματικές αλλοιώσεις που να αποδίδονται στο luspatercept σε οποιοδήποτε είδος, σε άλλες μη κλινικές μελέτες ασφαλείας που διεξήχθησαν με το luspatercept, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης 6 μηνών σε πειθήνους. Γονιμότητα Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επιμύες, η χορήγηση luspatercept σε θηλυκά, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση, μείωσε τον μέσο αριθμό των ωχρών σωματίων, των εμφορητικών και των βιώσιμων εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια αποτελέσματα όταν η έκθεση σε ζώα ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα σε θηλυκούς επιμύες ήταν αναστρέψιμες μετά από μια περίοδο αποδρόμης 14 εβδομάδων. Η χορήγηση του luspatercept σε αρσενικούς επιμύες, σε δόσεις υψηλότερες από την τρέχουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση, δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα ή στην ικανότητά τους να ζευγαρώνουν και να παράγουν βιώσιμα έμβρυα. Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε αρσενικούς επιμύες απέδωσε έκθεση περίπου 7 φορές την κλινική έκθεση. Εμβρυϊκή ανάπτυξη (EFD) Διεξήχθησαν τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (μελέτες εύρους εύρους και οριστικές μελέτες) σε εγκύους επιμύες και κουνέλια. Στις οριστικές μελέτες χορηγήθηκαν δόσεις έως 30 mg/kg ή 40 mg/kg κάθε εβδομάδα, δύο φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Το luspatercept ήταν ένας επιλεκτικός παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας (το φράγμα δεν επηρεάστηκε, το έμβρυο επηρεάστηκε) στον επιμύ και ένας παράγοντας αναπτυξιακής τοξικότητας της μητέρας και του εμβρύου (επηρεάστηκε και η μητέρα και το έμβρυο) στο κουνέλι. Παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις και στα δύο είδη και συμπεριλάμβαναν μειώσεις στον αριθμό των ζώντων εμβρύων και στα σωματικά βάρη του εμβρύου, αυξήσεις στις απορροφήσεις, στις απώλειες μετά την εμφύτευση και στις σκελετικές μεταβολές και στα έμβρυα των κουνελιών, παραμορφώσεις στα πλευρά και τους σπονδύλους. Και στα δύο είδη, οι επιδράσεις του luspatercept παρατηρήθηκαν στις μελέτες EFD στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, στα 5 mg/kg, που αντιστοιχεί σε εκτιμώμενη έκθεση σε επιμύες και κουνέλια περίπου 2,7 και 5,5 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα, από την εκτιμώμενη κλινική έκθεση. Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη Σε μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης, με επίπεδα δόσης 3, 10 ή 30 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες από την ημέρα της κύησης (GD) 6 έως τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 20, τα ανεπιθύμητα ευρήματα σε όλες τις δόσεις αποτελούνταν από χαμηλότερα από F1 σωματικά βάρη των νεογνών και στα δύο φύλα κατά τη γέννηση, καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας και μετά τον απογαλακτισμό (PND 28), τα καλύτερα σωματικά βάρη κατά την πρώιμη περίοδο προ του ζευγαρώματος (Εβδομάδα 1 και 2) στα θηλυκά F1 (ανεπιθύμητα μόνο στα 30 mg/kg/δόση) και τα καλύτερα σωματικά βάρη στα αρσενικά F1 κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν από το ζευγάρωμα, της σύζευξης και μετά το ζευγάρωμα, και μικροσκοπικά νεφρολογικά ευρήματα στα νεογνά F1. Επιπλέον, τα μη ανεπιθύμητα ευρήματα περιελάμβαναν καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση του αρσενικού στα 10 και 30 mg/kg/δόση. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τα ανεπιθύμητα νεφρολογικά ευρήματα, στη γενιά F1, απέκλεισε

τον προσδιορισμό ενός NOAEL για τη γενική και αναπτυξιακή τοξικότητα του F1. Ωστόσο, δεν υπήρχε κάποια επίδραση στον δείκτη συμπεριφοράς, στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης σε οποιοδήποτε φύλο, συνενώτως το NOAEL για εκτιμήσεις συμπεριφοράς, γονιμότητας και αναπαραγωγικής λειτουργίας στα ζώα F1 θεωρήθηκε ≥ 30 mg/kg/δόση. Το luspatercept μεταφέρεται μέσω του πλασμάτος των εγκύων επιμύων και κουνελιών και εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επιμύων. Νεανική τοξικότητα Σε μία μελέτη σε νεαρούς επιμύες, το luspatercept χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 μέχρι τη PND 91 στα 0, 1, 3 ή 10 mg/kg. Πολλά από τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ενήλικες επιμύες επαναλήφθηκαν στους νεαρούς επιμύες. Αυτά τα ευρήματα περιλάμβαναν σπειραματονεφρίτιδα στους νεφρούς, αιμορραγία/συμφύρωση, νέκρωση και ενανθράκωση των επινεφριδίων, ενανθράκωση του βλεννογόνου στο στομάχι, χαμηλότερα βάρη καρδιάς και προηγμένα οπθία άκρα/πόδια. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το luspatercept, που είναι μοναδικά για τους νεαρούς επιμύες, περιλάμβαναν τη σωληνοειδή στροφίλα/υποπλασία του εσωτερικού μυελού των νεφρών, καθυστερήσεις στη μέση ηλικία της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά, επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση (χαμηλότεροι δείκτες ζευγαρώματος) και τις μη ανεπιθύμητες μειώσεις στην οστική πυκνότητα μετάλλων τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς επιμύες. Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική επίδοση παρατηρήθηκαν μετά από περίοδο αποδρόμης άνω των 3 μηνών, γεγονός που υποδηλώνει μόνιμο αποτέλεσμα. Παρότι δεν εξετάστηκε η αναστρεψιμότητα της σωληνοειδούς στροφίλας/υποπλασίας, τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν επίσης μη αναστρέψιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς και το αναπαραγωγικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης και εμφανίστηκαν στη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε και, συνεπώς, δεν τεκμηριώθηκε NOAEL. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αιματολογικές κακοήθειες σε 3 από τους 44 επιμύες που εξετάστηκαν στην υψηλότερη δολολογική ομάδα (10 mg/kg). Όλα αυτά τα ευρήματα θεωρούνται πιθανά κίνδυνου για τους παιδιατρικούς ασθενείς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330) Νάτριο κιτρικό (E331) Πολυσορβικό 80, Σακχαρόζη, Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH) **6.2 Ασυμβατότητες** Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Μη ανοιγμένο φιαλίδιο 3 χρόνια. Μετά την ανασύσταση Όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη, έχει επιδεικθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ή έως και 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης είναι υπεύθυνος για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική κάρτιν συσκευασία για να προσταθεν από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη** Rebolyzyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα 3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγιση από αλουμίνιο με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο. Rebolyzyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα 3 mL γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι με υδρόφοβη εσωτερική επικάλυψη κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και σφράγιση από αλουμίνιο με πορτοκαλί αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο. Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το Rebolyzyl πρέπει να ανασυσταθεί ελαφρώς πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική ανακίνηση. Ανασύσταση του προϊόντος Το Rebolyzyl παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Κατά την ανασύσταση του Rebolyzyl θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον ύδωρ για ενέσιμα (WFI). Θα πρέπει να ανασυσταθεί ο κατάλληλος αριθμός φιαλιδίων του Rebolyzyl για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση. Για την ανασύσταση, πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις για την εξασφάλιση ακριβούς δολολογίας. Για την ανασύσταση θα πρέπει να ακολουθηθεί τα παρακάτω βήματα: 1. Αφαιρέστε το χρωματιστό καπάκι από το φιαλίδιο και ακουπίστε το επάνω μέρος με ένα αλκοολούχο πανταλάκι. 2. Rebolyzyl 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Προσθέστε 0,68 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 25 mg θα παράσχει τουλάχιστον 0,5 mL των 50 mg/mL luspatercept. Rebolyzyl 75 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Προσθέστε 1,6 mL WFI στο φιαλίδιο με μία σύριγγα με κατάλληλες διαβαθμίσεις, με μία βελόνα να κατευθύνει τη ροή στη λυοφιλοποιημένη σκόνη. Αφήστε να παραμείνει ακίνητο για ένα λεπτό. Κάθε φιαλίδιο μονήρους δόσης 75 mg θα παράσχει τουλάχιστον 1,5 mL των 50 mg/mL luspatercept. 3. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση. Μην τις χρησιμοποιείτε για υποδόρια ένεση. 4. Αναδέστε απαλά το φιαλίδιο σε κυκλική κίνηση για 30 δευτερόλεπτα. Σταματήστε την ανάδευση και αφήστε το φιαλίδιο να σταθεί σε κατακόρυφη θέση για 30 δευτερόλεπτα. 5. Ελέγξτε το φιαλίδιο για αδιάλυτη σκόνη στο διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί αδιάλυτη σκόνη, επαναλάβετε το βήμα 4 μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη. 6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο και στροβιλίστε απαλά σε αναστραμμένη θέση για 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε το φιαλίδιο στην κατακόρυφη θέση και αφήστε το να σταθεί για 30 δευτερόλεπτα. 7. Επαναλάβετε το βήμα 6 επτά επιπλέον φορές για να διασφαλιστεί πλήρης ανασύσταση του υλικού στις πλευρές του φιαλιδίου. 8. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Όταν αναμειχθεί σωστά, το ανασυσταθέν διάλυμα Rebolyzyl είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα το οποίο είναι απαλλαγμένο από ορατά ξένα σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αδιάλυτο προϊόν ή ξένα σωματίδια. 9. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, βλ. παράγραφο 6.3 για τις συνθήκες φύλαξης. Κάθε ακριβοποιοίτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Bristol-Myers Squibb Pharma AEGE Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867, Ιρλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/20/1452/001, EU/1/20/1452/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 07/2021 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



Η Υγεία στο DNA μας!

Myelomide

Λεναλιδομίδη



Αθήνα: Παράπλευρος Λ. Κύμης 3-7,
ΤΚ 14122 Νέο Ηράκλειο Αττικής,
τηλ: 210 271 1020,
Θεσ/νίκη: 9^ο χλμ. Θεσ/νίκης - Μουδανίων, 55535 Θεσ/νίκη,
τηλ: 2310 489360, fax: 2310 489396
email: info@anabiosis.gr • site: www.anabiosis.gr

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



BLENREP
belantamab
mafodotin

Made for This Moment

For appropriate patients faced with
relapsed/refractory multiple myeloma

FORGE AHEAD WITH A BOLD APPROACH

Target BCMA for RRMM

BLENREP is the first and only BCMA-targeted antibody-drug conjugate (ADC) monotherapy.¹ So you can offer your RRMM patients a clear option.

INDICATION

BLENREP is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

Reference: 1. BLENREP (belantamab mafodotin) Summary of Product Characteristics, January 2021.

Learn more at <https://gskpro.com/en-gr/products/blenrep-mt/home/>

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: κερατοειδοπάθεια, θρομβοπενία, αναιμία, συμβάντα θαμπής όρασης και ναυτία¹

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



Λ. Κηφισίας 266, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα,
Τηλ. 2106882100

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία είναι διαθέσιμη στην επόμενη σελίδα.

Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή 6.525,35€.

Για το προϊόν δεν έχει οριστεί ακόμα ποσοστό επιχορήγησης. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο εταιρειών GSK.
PM-GR-BLM-ADVR-210001 ΙΣΧΥΣ 05/2021- 05/2022

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.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: BLENREP 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 mg belantamab mafodotin. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 50 mg belantamab mafodotin ανά mL. Το belantamab mafodotin είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που περιέχει belantamab, ένα αφοουζυλιωμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ ειδικό για το αντιγόνο ωρίμανσης των B κυττάρων (BCMA), που παράγεται χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Σοθήκη Κινεζικού Κρικητού), το οποίο είναι συζευγμένο με μαλεϊμιδοκαπροϋλική μονομεθυλαριστατίνη F (maleimidocaproyl monomethyl auristatin F, mCMMAF). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα). Λυοφιλοποιημένη λευκή έως κίτρινη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το BLENREP ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον τέσσερις προηγούμενες θεραπείες και των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική σε τουλάχιστον έναν αναστολέα πρωτεασώματος, έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38 και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της τελευταίας θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία με BLENREP θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος. Συνιστώμενη υποστηρικτική φροντίδα: Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης οπτικής οξύτητας και της εξέτασης σε σχισμοειδή λυχνία) από οφθαλμίατρο κατά την έναρξη της θεραπείας, πριν από τους επόμενους 3 κύκλους θεραπείας, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ιατροί θα πρέπει να συστήνουν στους ασθενείς να χορηγούν τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα, ξεκινώντας από την πρώτη ημέρα της έγχυσης και συνεχίζοντας μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα από τον κερατοειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Για τους ασθενείς με συμπτώματα ξηροφθαλμίας, μπορεί να εξεταστεί η χρήση πρόσθετων θεραπειών σύμφωνα με τις συστάσεις του οφθαλμιάτρου τους. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση του BLENREP είναι 2,5 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τροποποιήσεις της δόσης: Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τον κερατοειδή: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή μπορεί να περιλαμβάνουν ευρήματα κατά την οφθαλμολογική εξέταση και/ή μεταβολές στην οπτική οξύτητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επανεξετάζει την έκθεση της οφθαλμολογικής εξέτασης πριν από τη χορήγηση της δόσης και θα πρέπει να καθορίζει τη δόση του BLENREP με βάση την υψηλότερη κατηγορία που αναφέρεται στην έκθεση για τον πιο σοβαρά προσβεβλημένο οφθαλμό, καθώς ενδέχεται να μην έχουν προσβληθεί και οι δύο οφθαλμοί στον ίδιο βαθμό (Πίνακας 1). Κατά την οφθαλμολογική εξέταση, ο οφθαλμίατρος θα πρέπει να αξιολογεί τα ακόλουθα: • Τα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς και τη μείωση της βέλτιστης διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA). • Εάν υπάρχει μείωση της BCVA, θα πρέπει να προσδιοριστεί η σχέση των ευρημάτων της εξέτασης του κερατοειδούς με το BLENREP. • Η κατηγορία με την υψηλότερη βαθμολόγηση για αυτά τα ευρήματα της εξέτασης και η BCVA θα πρέπει να αναφέρονται στον θεράποντα ιατρό.

Πίνακας 1. Τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή

Κατηγορία ^a	Ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
Ήπια	Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς Ήπια επιπολής κερατοειδοπάθεια ^b Μεταβολή της BCVA ^c Μείωση από την έναρξη κατά 1 γραμμή στην Οπτική Οξύτητα Snellen	Συνέχιση της θεραπείας στην τρέχουσα δόση.
Μέτρια	Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς Μέτρια επιπολής κερατοειδοπάθεια ^c Μεταβολή της BCVA Μείωση από την έναρξη κατά 2 ή 3 γραμμές (και Οπτική Οξύτητα Snellen όχι χειρότερη από 20/200)	Αναστολή της θεραπείας έως τη βελτίωση των ευρημάτων της εξέτασης και της BCVA σε ήπιας βαρύτητας ή χαμηλότερη. Εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας σε μειωμένη δόση 1,9 mg/kg.
Σοβαρή	Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς Σοβαρή επιπολής κερατοειδοπάθεια ^d Ανωμαλία του επιθηλίου του κερατοειδούς ^e Μεταβολή της BCVA Μείωση από την έναρξη κατά περισσότερες από 3 γραμμές	Αναστολή της θεραπείας έως τη βελτίωση των ευρημάτων της εξέτασης και της BCVA σε ήπιας βαρύτητας ή χαμηλότερη. Επί επιδείνωσης των συμπτωμάτων που δεν ανταποκρίνονται στην κατάλληλη αντιμετώπιση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής.

^a Η κατηγορία βαρύτητας ορίζεται από τον πιο σοβαρά προσβεβλημένο οφθαλμό, καθώς ενδέχεται να μην έχουν προσβληθεί και οι δύο οφθαλμοί στον ίδιο βαθμό. ^b Ήπια επιπολής κερατοειδοπάθεια (τεκμηριωμένη επιδείνωση από την έναρξη), με ή χωρίς συμπτώματα. ^c Μέτρια επιπολής κερατοειδοπάθεια με ή χωρίς ανομοιομορφες, ομοιάζουσες με μικροκύστες εναποθέσεις, υποεπιθηλιακή θόλωση (περιφερική) ή νέα περιφερική θολερότητα του στρώματος. ^d Σοβαρή επιπολής κερατοειδοπάθεια με ή χωρίς διάτρητες, ομοιάζουσες με μικροκύστες εναποθέσεις εμπρόσθιας και/ή οπίσθιας κεντρικής θόλωσης (κεντρική) ή νέα κεντρική θολερότητα του στρώματος. ^e Η ανωμαλία του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε έλκη του κερατοειδούς. Αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις από έναν οφθαλμίατρο.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 2-3: Αριθμός αιμοπεταλίων 25.000 έως κάτω των 75.000/μικρόλιτρο	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με BLENREP και/ή μείωσης της δόσης του BLENREP στο 1,9 mg/kg.
	Βαθμού 4: Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 25.000/μικρόλιτρο	Αναστολής της θεραπείας με BLENREP έως τη βελτίωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε Βαθμό 3 ή καλύτερο. Εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας σε μειωμένη δόση 1,9 mg/kg.
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 2 (μέτριες)	Προσωρινή διακοπή της έγχυσης και παροχή υποστηρικτικής θεραπείας. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, συνέχιση της θεραπείας με χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης κατά τουλάχιστον 50%.
	Βαθμού 3 ή 4 (σοβαρές)	Προσωρινή διακοπή της έγχυσης και παροχή υποστηρικτικής θεραπείας. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, συνέχιση της θεραπείας με χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης μειωμένο κατά τουλάχιστον 50%. Σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης ή απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης στην έγχυση, οριστική διακοπή της έγχυσης και έναρξη κατάλληλης επείγουσας φροντίδας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (CTCAE). Ειδικόι πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≥30 mL/min). Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι επαρκή για να υποστηρίξουν μία σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμή χολερυθρίνης μεγαλύτερη από το ULN έως μικρότερη ή ίση με 1,5 × ULN ή ασπαρτική τρανσαμινάση [AST] μεγαλύτερη από το ULN). Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι επαρκή και δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία για να υποστηρίξουν μία σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2). Σωματικό βάρος: Το BLENREP δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 40 kg ή > 130 kg (βλ. παράγραφο 5.2). Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLENREP σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το BLENREP προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασύσταση και η αραιώση του BLENREP πρέπει να πραγματοποιούνται από έναν επαγγελματία υγείας πριν από τη χορήγηση ως ενδοφλέβια έγχυση. Το BLENREP θα πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιχθυλασιμότητα: Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή έχουν αναφερθεί με τη χρήση του BLENREP. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κερατοειδοπάθεια ή ομοιάζουσες με μικροκύστες επιθηλιακές μεταβολές στο επιθήλιο του κερατοειδούς (όπως διαπιστώνονται στην οφθαλμολογική εξέταση) με ή χωρίς μεταβολές στην οπτική οξύτητα, όραση θαμπή και συμπτώματα ξηροφθαλμίας. Οι ασθενείς με ιστορικό ξηροφθαλμίας ήταν πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη μεταβολών στο επιθήλιο του κερατοειδούς. Οι μεταβολές στην οπτική οξύτητα ενδέχεται να σχετίζονται με δυσκολία στην οδήγηση ή στον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.7). Οι οφθαλμολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της οπτικής οξύτητας και της εξέτασης σε σχισμοειδή λυχνία, θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την έναρξη, πριν από τους επόμενους 3 κύκλους θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν όπως χορηγούν τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να

αποφεύγουν να χρησιμοποιούν φακούς επαφής έως το τέλος της θεραπείας. Στους ασθενείς που εμφανίζουν κερατοειδοπάθεια με ή χωρίς μεταβολές στην οπτική οξύτητα ενδέχεται να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (καθυπόληση και/ή μείωση) ή διακοπή της θεραπείας με βάση τη βαρύτητα των ευρημάτων (βλ. Πίνακα 1). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης έλκους του κερατοειδούς (ελκώδης και λοιμώδης κερατίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις από έναν οφθαλμίατρο. Η θεραπεία με BLENREP θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως την επούλωση του έλκους του κερατοειδούς (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοπενία:** Συμβάντα θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) αναφέρθηκαν συχνά στη μελέτη 205678. Η θρομβοπενία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί γενική εξέταση αίματος, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4, ή εκείνοι που λαμβάνουν συγχρησιμοποιούμενες αντιπηκτικές θεραπείες, μπορεί να χρήζουν πιο συχνής παρακολούθησης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με καθυστέρηση ή μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 2). Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία (π.χ., μεταγγίσεις αιμοπεταλίων) σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) με το BLENREP. Οι περισσότερες IRR ήταν Βαθμού 1-2 και απεδόραμαν εντός της ίδιας ημέρας (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν κατά τη διάρκεια της χορήγησης εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία και ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση σε χαμηλότερο ρυθμό, εάν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή. Σε περίπτωση εμφάνισης IRR Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, χορηγήστε προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες έγχυσεις (βλ. Πίνακα 2). **Εκδόχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 100 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με το belantamab mafodotin. Με βάση τα διαθέσιμα in vitro και κλινικά δεδομένα, υπάρχει χαμηλός κίνδυνος φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων για το belantamab mafodotin (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες:** Γυναίκες: Η κατάσταση ως προς την κύηση των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το BLENREP. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικό μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLENREP και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Άνδρες: Οι άνδρες που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLENREP και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του BLENREP σε έγκυες γυναίκες. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του κυτταροτοξικού συστατικού μονομεθυλαριστατίνης F (MMAF), το belantamab mafodotin μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε μία έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντα. Ως εκ τούτου, το belantamab mafodotin έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo (βλ. παράγραφο 5.3). Το BLENREP δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβryo. Εάν μία έγκυος γυναίκα χρειάζεται να λάβει θεραπεία, θα πρέπει να ενημερωθεί με σαφήνεια για τον δυνητικό κίνδυνο στο έμβryo. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το belantamab mafodotin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανοσοσφαιρίνη G (IgG) ανευρίσκεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεδομένου ότι το belantamab mafodotin είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG και με βάση τον μηχανισμό δράσης, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά που θηλάζουν. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες να διακόψουν τον θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLENREP και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Γονιμότητα:** Με βάση τα ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης, το belantamab mafodotin ενδέχεται να επηρεάσει τη γονιμότητα σε γυναίκες και άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που μπορεί να επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά στο μέλλον, θα πρέπει να ενημερώνονται πριν από τη θεραπεία σχετικά με την επιλογή της κατάψυξης ωαρίων προ της θεραπείας. Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο συνιστάται να καταψύξουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος προ της θεραπείας. **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το BLENREP έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστάται να επιδεικνύουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων καθώς το BLENREP ενδέχεται να επηρεάσει την όρασή τους. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο αναφέρθηκαν από 95 ασθενείς που έλαβαν BLENREP 2,5 mg/kg στη μελέτη 205678. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥30%) ήταν κερατοειδοπάθεια (71%) και θρομβοπενία (38%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (7%), πυρεξία (7%) και IRR (3%). Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκε στο 9% των ασθενών που έλαβαν BLENREP και το 3% σχετιζόταν με οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση του BLENREP των 2,5 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με BLENREP**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες ^a	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^a	Πολύ συχνές	11	7
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές	9	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^c	Πολύ συχνές	38	22
	Αναιμία		27	21
	Λεμφοπενία ^d		20	17
	Λευκοπενία ^e		17	6
	Ουδετεροπενία ^f		15	11
Οφθαλμικές διαταραχές	Κερατοειδοπάθεια ^a	Πολύ συχνές	71	31
	Συμβάντα θαμπής όρασης ^h		25	4
	Συμβάντα ξηροφθαλμίας ⁱ		15	1
	Φωτοφοβία	Συχνές	4	0
	Ερεθισμός του οφθαλμού		3	0
	Ελκώδης κερατίτιδα	Όχι συχνές	1	1
	Λοιμώδης κερατίτιδα		1	1
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Πολύ συχνές	25	0
	Διάρροια		13	1
	Έμετος	Συχνές	7	2
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές	23	4
	Κόπωση		16	2
Παρακλινικές εξετάσεις	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	21	2
	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη		11	3
	Κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένη	Συχνές	5	2
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Πολύ συχνές	21	3

^a Η κωδικοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε με χρήση του MedDRA και η βαθμολόγηση της βαρύτητας έγινε με βάση τα κριτήρια CTCAE εκδ.4.03. ^b Περιλαμβάνει πνευμονία και πνευμονία από απλό έρπητα. ^c Περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. ^d Περιλαμβάνει λεμφοπενία και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. ^e Περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων. ^f Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων. ^g Με βάση την οφθαλμολογική εξέταση, χαρακτηρίζεται ως μεταβολές στο επιθήλιο του κερατοειδούς με ή χωρίς συμπτώματα. ^h Περιλαμβάνει διπλωπία, θαμπή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα και έκπτωση της όρασης. ⁱ Περιλαμβάνει ξηροφθαλμία, δυσφορία του οφθαλμού και κνησμό του οφθαλμού. ^j Περιλαμβάνει συμβάντα τα οποία οι ερευνητές έκριναν ως σχετιζόμενα με την έγχυση. Οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, πυρεξία, ρίγη, διάρροια, ναυτία, εξασθένιση, υπέρταση, λήθαργο, σχιζοφρένεια.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τον κερατοειδή: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του κερατοειδούς αξιολογήθηκαν στη Μελέτη 205678 από τον πληθυσμό ασφαλείας (n = 218), ο οποίος περιελάμβανε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2,5 mg/kg (n=95). Συμβάντα οφθαλμικών διαταραχών εμφανίστηκαν στο 74% ασθενών και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κερατοειδοπάθεια ή ομοιόζουσες με μικροκύστες επιθηλιακές μεταβολές στο επιθήλιο

του κερατοειδούς [διαπιστώθηκαν στην οφθαλμολογική εξέταση, με ή χωρίς συμπτώματα] (71%), θαμπή όραση (25%) και συμπτώματα ξηροφθαλμίας (15%). Μειωμένη όραση (Οπτική Οξύτητα Snellen χειρότερη από 20/50) στον καλύτερο οφθαλμό αναφέρθηκε στο 18% και σοβαρή απώλεια όρασης (20/200 ή χειρότερη) στον οφθαλμό με την καλύτερη όραση αναφέρθηκε στο 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με belantamab mafodotin. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ευρημάτων στον κερατοειδή Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου (βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα ή κερατοειδοπάθεια στην οφθαλμολογική εξέταση) ήταν 36 ημέρες (εύρος: 19 έως 143 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή αυτών των ευρημάτων στον κερατοειδή ήταν 91 ημέρες (εύρος: 21 έως 201 ημέρες). Τα ευρήματα στον κερατοειδή (κερατοειδοπάθεια) οδήγησαν σε καθυστέρηση της δόσης στο 47% των ασθενών και σε μείωση της δόσης στο 27% των ασθενών. Το τρία τοις εκατό των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οφθαλμικών συμβάντων. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: Στις κλινικές μελέτες, η επίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) με το belantamab mafodotin στη δόση των 2,5 mg/kg ήταν 21% και οι περισσότερες (90%) εμφανίστηκαν κατά την πρώτη έγχυση. Οι περισσότερες IRR αναφέρθηκαν ως Βαθμού 1 (6%) και Βαθμού 2 (12%), ενώ 3% των ασθενών εμφάνισαν IRR Βαθμού 3. Σοβαρές IRR αναφέρθηκαν στο 4% των ασθενών και περιελάμβαναν συμπτώματα πυρεξίας και λήθαργου. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση και η διάρκεια διάρκειας την πρώτης εμφάνισης μιας IRR ήταν 1 ημέρα. Ένας ασθενής (1%) διέκοψε τη θεραπεία λόγω IRR, έχοντας εμφανίσει IRR Βαθμού 3 κατά την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση. Δεν αναφέρθηκαν IRR Βαθμού 4 ή 5. Θρομβοπενία: Συμβάντα θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) εμφανίστηκαν στο 38% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με belantamab mafodotin στη δόση των 2,5 mg/kg. Συμβάντα θρομβοπενίας Βαθμού 2 εμφανίστηκαν στο 3% των ασθενών, Βαθμού 3 στο 9% και Βαθμού 4 στο 13%. Αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3 εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών ενώ δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Λοιμώξεις: Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναφέρθηκαν συχνά στο κλινικό πρόγραμμα του belantamab mafodotin και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας (Βαθμού 1 έως 3). Εμφανίστηκαν στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με belantamab mafodotin στη δόση των 2,5 mg/kg. Δεν αναφέρθηκαν SAE λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνή λοίμωξη και αναφέρθηκε στο 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με belantamab mafodotin στη δόση των 2,5 mg/kg. Η πνευμονία ήταν επίσης το πιο συχνό SAE και αναφέρθηκε στο 7% των ασθενών. Οι λοιμώξεις με θανατηφόρο έκβαση οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία (1%). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρόσθετα η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογίων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με belantamab mafodotin. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Νάτριο κητικό. Κητικό οξύ. Διυδρική τρεαλόζη. Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό. Πολυσορβικό 80. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 2 έτη. Ανασυσταθέν διάλυμα: Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή να φυλαχθεί σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως 4 ώρες. Μην καταψύχετε. Αραιωμένο διάλυμα: Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2°C έως 8°C) πριν από τη χορήγηση για έως 24 ώρες. Μην καταψύχετε. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης). **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αφαιρούμενο κάλυμμα που περιέχει 100 mg κόνεως. Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: Το BLENREP είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν. Θα πρέπει να τηρούνται οι ορθές διαδικασίες χειρισμού. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την αραιώση του προς χορήγηση διαλύματος. Η συνιστώμενη δόση του BLENREP είναι 2,5 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο (mL) του διαλύματος που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς (kg). Ανασύσταση: 1. Βγάλετε το(τα) φιαλίδιο(α) του BLENREP από το ψυγείο και αφήστε το(τα) να επανέλθει(ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 λεπτά. 2. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο με 2 mL ύδατος για ενέσιμα, έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση 50 mg/mL. Ανακινήστε κυκλικά και απαλά το φιαλίδιο για να βοηθήσετε στη διάλυση. Μην ανακινείτε έντονα. 3. Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο-καφέ υγρό. Απορρίψτε το ανασυσταθέν φιαλίδιο εάν παρατηρήσει άλλη εξωγενής σωματιδιακή ύλη εκτός από διαφανή προς λευκά πρωτεϊνόυχα σωματίδια. Οδηγίες αραιώσης για ενδοφλέβια χρήση: 1. Αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο. 2. Προσθέστε την απαραίτητη ποσότητα του BLENREP στον ασκό έγχυσης που περιέχει 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,2 mg/mL και 2 mg/mL. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. 3. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο ανασυσταθέν διάλυμα BLENREP που παραμένει στο φιαλίδιο. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση. Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) για μέγιστο διάστημα 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης). Οδηγίες χορήγησης: 1. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη. 2. Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα διηθηθεί, συνιστάται η χρήση φίλτρου με βάση σουλφονικό πολυαιθέρα (PES). Απόρριψη: Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/20/1474/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Αυγούστου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 27-1-2021

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