

23-24

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2022

ΕΝΟΛΟΧΕΙΟ
BYZANTINO
ΠΑΤΡΑ

Βελτιστοποιώντας το παρόν, ανοίγοντας νέους ορίζοντες

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ
12 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(CME-CPD)

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

I.E.II.E.N.E.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ
ΝΟΤΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Αιματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»



Τηλ.: 210 6897552-3
Φαξ: 210 6897555
E-mail: info@gk.gr
Site: www.gk.gr

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδρος
Ζήκος Π.

Μέλη
Παπακωνσταντίνου Ι.
Λιούρδη Δ.
Δελαστίκ Α. Α.
Δημητροπούλου Δ.
Κούκιος Κ.
Χριστοπούλου Α.

Επιστημονική Επιτροπή

Πρόεδρος
Ζήκος Π.

Μέλη
Παπακωνσταντίνου Ι.
Λιούρδη Δ.
Δελαστίκ Α. Α.
Καστρίτης Ε.
Σπυριδωνίδης Α.

Αγαπητοί φίλοι και συνεργάτες,

Με ιδιαίτερη χαρά σας ανακοινώνουμε τη διεξαγωγή της επιστημονικής συνάντησης με τίτλο «**Βελτιστοποιώντας το παρόν, ανοίγοντας νέους ορίζοντες**», που θα πραγματοποιηθεί στις **23-24 Σεπτεμβρίου 2022**, στο ξενοδοχείο **Βυζαντινό**, στην **Πάτρα**.

Η συνάντηση αυτή διοργανώνεται πρώτη φορά φέτος, σε συνεργασία με το Αιματολογικό Τμήμα του Γ.Ν.Π. «**Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**» και σκοπός είναι να συμπεριληφθούν στη θεματολογία καίρια θέματα που αφορούν το κομμάτι της αιματολογίας, λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις τελευταίες εξελίξεις της επιστήμης.

Ευελπιστούμε σε εποικοδομητικό διάλογο, μεταξύ καταξιωμένων συναδέλφων και σε ανταλλαγή απόψεων, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σας καλούμε να συμμετάσχετε ενεργά και να μοιραστούμε την αισιοδοξία και την προοπτική, παραμένοντας πάντα δημιουργικοί.

Με εκτίμηση,

Ο Πρόεδρος

Ζήκος Παναγιώτης

Αιματολόγος, Συντ/στής Δ/ντής Ε.Σ.Υ.,
Δ/ντής, Αιματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «**Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**»

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 23 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ

15:00 – 15:50 Εγγραφές

15:50 – 16:00 Χαιρετισμός Προέδρου

16:00 – 17:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Αναιμία
Προεδρείο:
Δ. Δημητροπούλου

**Αναιμία – Η πλευρά
του παθολόγου**
Εισηγήτρια: Δ. Λιούρδη

**Αναιμία – Η πλευρά
του αιματολόγου**
Εισηγήτρια: Α. Ακτύπη

Συζήτηση

17:20 – 18:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Θρομβοπενία
Προεδρείο:
Κ. Κούκιος

**Θρομβοπενία – Η πλευρά
του παθολόγου**
Εισηγήτρια: Κ. Ζήκου

**Θρομβοπενία – Η πλευρά
του αιματολόγου**
Εισηγήτρια: Σ. Μιχαλοπούλου

Συζήτηση

18:20 – 18:50 ΔΙΑΛΕΞΗ:
**Χρόνια μυελογενής λευχαιμία –
Θεραπεία μετά τα TKIs**
Προεδρείο:
Α. Συμεωνίδης
Εισηγήτρια: Μ. Δήμου

18:50 – 19:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

19:00 – 20:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Λεμφαδενοπάθεια
Προεδρείο:
Ε. Κουρέα

Διαγνωστική προσέγγιση
Εισηγητής: Π. Ζήκος

Βιοψία ή FNA
Εισηγήτρια: Ι. Κωτσικογιάννη

Σύγχρονες εξελίξεις
Εισηγητής: Π. Ζήκος

ΣΑΒΒΑΤΟ 24 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ

10:00 – 11:30

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Πολλαπλούν μύελωμα

Προεδρείο:
Π. Ζήκος

Διαγνωστική προσέγγιση

Εισηγήτρια: Α. Α. Δελαστίκ

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Εισηγητής: Ι. Παπακωνσταντίνου

Νεότερες θεραπείες

Εισηγητής: Ν. Γιαννακούλας

Συζήτηση

11:30 – 12:00

ΔΙΑΛΕΞΗ:
COVID και αιματολογία

Προεδρείο:
Π. Ζήκος
Εισηγήτρια: Κ. Ακινόσογλου

12:00 – 12:30

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

12:30 – 14:00

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία

Προεδρείο:
Μ. Κωτσοπούλου

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Εισηγητής: Ι. Παπακωνσταντίνου

Θεραπεία υποτροπής

Εισηγητής: Δ. Στούμπος

Νεότερες θεραπείες

Εισηγήτρια: Ε. Χατζημιχαήλ

Συζήτηση

14:00 – 15:00

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

15:00 – 15:30

ΔΙΑΛΕΞΗ:
Αμυλοείδωση

Προεδρείο:
Π. Ζήκος
Εισηγητής: Ε. Καστρίτης

15:30 – 16:00

ΔΙΑΛΕΞΗ:
Εφαρμογές CAR- T CELLS

Προεδρείο:
Π. Ζήκος
Εισηγητής: Α. Σπυριδωνίδης

16:00 – 17:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Οξεία λευχαιμία –
Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα**
Προεδρείο: Π. Ζήκος

**Οξεία λευχαιμία –
Νεότερες θεραπείες**
Εισηγητής: Σ. Παπαγεωργίου

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Εισηγητής: Π. Ζήκος

Συζήτηση

17:20 – 18:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Νεότερα δεδομένα στην
παθογένεση της φλεβικής
θρομβοεμβολικής νόσου**
Προεδρείο:
Ε. Γρουζή

**Νεοπλασματικά νοσήματα και
θρόμβωση**
Εισηγητής: Ε. Παπαδάκης

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Εισηγήτρια: Δ. Αδαμίδου

**Έλεγχος θρομβοφιλίας:
Σε ποιους, πότε και γιατί;**
Εισηγήτρια: Ε. Γρουζή

18:20 Συμπεράσματα – Λήξη Συνεδρίου

ΤΙΤΛΟΙ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Αδαμίδου Δέσποινα

Αιματολόγος, Επιμ. Α', Ν.Υ. Αιμοδοσίας,
Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Ακινόσογλου Καρολίνα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος,
Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογίας, Πανεπ. Πατρών,
Παθολογική Κλινική και Τμήμα Λοιμώξεων,
Π.Γ.Ν. Πατρών

Ακτύπη Ανθή

Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική,
«ΟΛΥΜΠΙΟΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ», Γενική Κλινική Πατρών

Γιαννακούλας Νικόλαος

Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας,
Ιατρικό Τμήμα, Πανεπ. Θεσσαλίας

Γρουζή Ελισάβετ

Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια, Ν. Υ. Αιμοδοσίας,
Υπεύθυνη Ιατρείου Αιμόστασης
Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αθήνα

Δελαστίκ Άννα-Λίζα

Αιματολόγος, Επικουρική Ιατρός,
Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Επιμ. Β',
Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Δημητροπούλου Δήμητρα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Επιμ. Α',
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Διδάκτωρ Πανεπ. Πατρών

Δήμου Μαρία

Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος,
Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Ζήκου Κωνσταντίνα

Ειδικ. Παθολογίας, Ε.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

Ζήκος Παναγιώτης

Αιματολόγος, Συντονιστής Δ/ντής Ε.Σ.Υ.,
Δ/ντής, Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Καστρίτης Ευστάθιος

Καθηγ. Θεραπευτικής – Παθολογίας – Ογκολογίας,
Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.

Κούκιος Κωνσταντίνος

Παθολόγος, Συντονιστής Δ/ντής, Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κουρέα Ελένη

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπ. Πατρών

Κωτσιογιάννη Ιωάννα

Παθολογοανατόμος με εξειδίκευση
στην Αιμοπαθολογοανατομία, Επιμ. Α',
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κωτσοπούλου Μαρία

Αιματολόγος, Συντ. Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική,
Ε.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

Λιούρδη Δέσποινα

Παθολόγος, Επιμ. Β', Αιματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μιχαλοπούλου Σωτηρία

Αιματολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Πατρών

Παπαγεωργίου Σωτήριος

Αιματολόγος, Επιμελητής, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟ»

Παπαδάκης Εμμανουήλ

Co-Editor in chief Thrombosis Update,
Ιατρείο Θρόμβωσης και Αιμόστασης, Κλινική «ΓΕΝΕΣΙΣ»,
Θεσσαλονίκη

Παπακωνσταντίνου Ιωάννης

Αιματολόγος, Επιμ. Β', Αιματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Σπυριδωνίδης Αλέξανδρος

Αιματολόγος, Καθηγ. Αιματολογίας, Δ/ντής,
Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων
και Κυτταρικών Θεραπειών, Π.Π.Γ.Ν.Π.

Στούμπος Διονύσιος

Επιμελητής Αιματολόγος στο Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

Συμεωνίδης Ανάργυρος

Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας, Δ/ντής,
Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπ. Πατρών

Χατζημιχαήλ Ελευθερία

Επίκ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπ. Ιωαννίνων

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

Ξενοδοχείο Βυζαντινό

Ρήγα Φεραίου 106

Πάτρα, ΤΚ 262 21

Τηλέφωνο: 2610243000

ΗΜΕΡΟΜΗΝΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

23 – 24 Σεπτεμβρίου 2022

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

I.E.P.E.N.E.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ
ΝΟΤΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ

Αιματολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π «**Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**»

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική.

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δίνεται πιστοποιητικό σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των εργασιών του προγράμματος. Βάσει της ισχύουσας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους συμμετέχοντες θα υπολογισθεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



CONFERENCE MANAGEMENT
PR & COMMUNICATION

Αγίου Γεωργίου 16, Χαλάνδρι 152 34

T 210 6897552 - 3

Φ 210 6897555

S www.gk.gr

E info@gk.gr

ΧΟΡΗΓΟΙ

abbvie

AMGEN[®]
Oncology

 astellas

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™

 **DEMO** ΑΒΕΕ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

GSK


innovis
Future health today

 **INTEGRIS PHARMA**
Innovative treatments for rare and
life-threatening diseases

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

 **NOVARTIS**

 **Roche**

SANDOZ A Novartis
Division

 **WinMedica**
Serving Health for Life

REMISSION

POWERED BY **V**

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

ΟΜΛ



+ HMA

Θεραπεία για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ μη κατάλληλους για εντατική χημειοθεραπεία¹

ΧΛΛ



+ OBINUTUZUMAB

Σταθερή Διάρκεια Θεραπείας
1 Έτος¹



+ RITUXIMAB

Σταθερή Διάρκεια Θεραπείας
2 Έτη¹



Μονοθεραπεία

Θεραπεία μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας¹

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

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

Βιβλιογραφία: 1. VENCLYXTO[®] Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ), 03/2022.

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

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ-ΜΟΡΦΗ-ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ
 VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx112 (BLIST 4x28)
 VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)
 VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)
 VENCLYXTO F.C.TAB 10MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2)
 VENCLYXTO F.C.TAB 50MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1)

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (€)
 5276,45
 691,15
 353,16
 78,99
 188,76

Βρείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος σε επόμενη σελίδα.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, 14121, Τηλ.: 214 4165555

Πίνακας 1: Διάγραμμα αποτέλεσματικότητας κατά την εκτίμηση του κρυφού στη MURANO (39 μήνη παρακολούθηση)

Καταληκτικό σημείο	Venetoclax + μετουζιμάμη N = 194	Μηνόδροσουρίνη + μετουζιμάμη N = 195
Επιβίωση χωρίς ελάττωξη της νόσου		
Αριθμός συμβαδίων (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Διάστημα med, μήνες (95% CI)	54 (48.4, 57.0)	17 (11.5, 21.7)
Αναλογία ασθενών: συμπαρομοσιότητα (95% CI)	0,39 (0,15, 0,36)	
Συνολική επιβίωση		
Αριθμός συμβαδίων (%)	12 (16)	64 (33)
Αναλογία ασθενών (95% CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
60-μηνη επίσχεση, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Χρόνος μέχρι την πλήρη ύφεση ή να τα καταγράψω		
Αριθμός συμβαδίων (%) ^a	89 (46)	149 (76)
Διάστημα med, μήνες (95% CI)	58 (55,1, 58)	34 (30,7, 39,5)
Αναλογία ασθενών: συμπαρομοσιότητα (95% CI)	0,28 (0,20, 0,35)	
Αρνητική MRD^b		
Περιγραφή σημεία στο τέλος της θεραπείας, n (%) ^a	83 (64)	NA ^c
3-ετής επίσχεση PFS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI) ^d	61 (47,3, 75,2)	NA ^c
3-ετής επίσχεση OS από το τέλος της θεραπείας, % (95% CI) ^d	95 (90,0, 100,0)	NA ^c

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, MRD = ελάχιστη αποκαταστατική νόσος, NA = μη αξιολογήθηκε, OS= συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς ελάττωξη της νόσου, NA = δεν εφαρμόστηκε.

^a 187 και 14 συμβαδίων στο σκέλος venetoclax + μετουζιμάμη ορίστηκαν ως ελάττωξη της νόσου και θάνατος, οι άλλους με 148 και 19 συμβαδίων στο σκέλος μηνόδροσουρίνης + μετουζιμάμη, αντίστοιχα.

^b 158 και 21 συμβαδίων στο σκέλος venetoclax + μετουζιμάμη ορίστηκαν ως ασθενείς που έδειξαν μια νέα θραυστική κατά την καταγραφή και θάνατος, οι άλλους με 125 και 26 συμβαδίων στο σκέλος μηνόδροσουρίνης + μετουζιμάμη, αντίστοιχα.

^c Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αλληλοκλειστά αλκοολοκλιμακονοειδή φθοροσκόπιο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (ASO-PCR) και/ή κωπογραφία ποζιτών. Τα κριτήρια κλάση για αρχική απελευθέρωση ήταν ένα κίτριο XMM ανά 10⁶ λευκοκύτταρα.

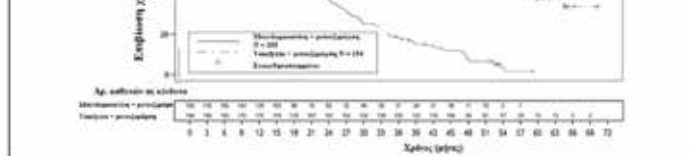
^d Τα ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με venetoclax χωρίς ελάττωξη και είχαν αρνητική MRD (83 ασθενείς). Τα ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία με μηνόδροσουρίνη και ελάττωξη της νόσου, στο σκέλος μηνόδροσουρίνης + μετουζιμάμη.

^e Δεν υπάρχει αντιστοιχία με την επίσχεση τέλος της θεραπείας, στο σκέλος μηνόδροσουρίνης + μετουζιμάμη.

Στο σκέλος venetoclax + μετουζιμάμη συνολικά, 130 ασθενείς ολοκλήρωσαν 2 έτη θεραπείας με venetoclax χωρίς ελάττωξη νόσου. Για τους ασθενείς αυτούς, η 3-ετής επίσχεση PFS ήταν 51% (95 % CI: 41,2, 61,9).

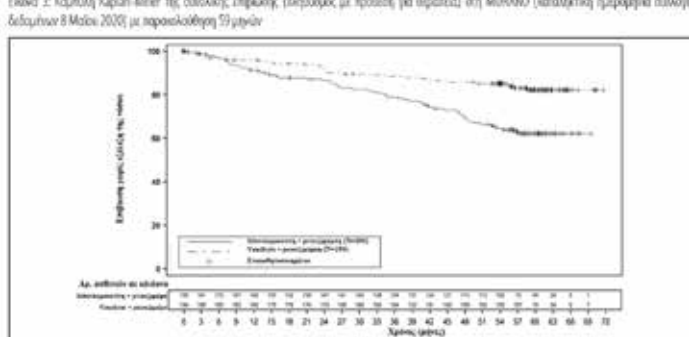
Η κερμική Kaplan-Meier της PFS κατά την εκτίμηση του κρυφού παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2: Κερμική Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς ελάττωξη της νόσου κατά την εκτίμηση του κρυφού (δελφικός με πρόβλεψη για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική φαρμακία σκελών 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 39 μηνών



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

Εικόνα 3: Κερμική Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (δελφικός με πρόβλεψη για θεραπεία) στη MURANO (καταληκτική φαρμακία σκελών 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 39 μηνών



Αποτελέσματα συνολικών υποβλήσεων. Το ποσοστό των ασθενών στην PFS από τη χρήση του σκελούς venetoclax + μετουζιμάμη συγκριτικά με τη χρήση μηνόδροσουρίνης + μετουζιμάμη παρατηρήθηκε αυξημένο σε όλες τις υποομάδες ασθενών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλοξη T7p/μετάλλοξη TP53 κατά τη μετάλλοξη του γονιδίου IGHV (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Διάγραμμα Forest plot της επιβίωσης χωρίς ελάττωξη της νόσου κατά την εκτίμηση του κρυφού σε υποομάδες από τη MURANO (καταληκτική φαρμακία σκελών 8 Μαΐου 2020) με παρακολούθηση 39 μηνών



Η έλλοξη T7p καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα κεντρικών εργαστηρίων δοσών. Η μετρημένη μετατόπιση σκελών φαίνεται στον άξονα X με λογαριθμική κλίμακα. NE = μη αξιολογήθηκε.

Το venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με XMM με έλλοξη T7p ή μετάλλοξη στο TP53 – μελέτη M13-982. Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του venetoclax αξιολογήθηκαν σε 107 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XMM με έλλοξη T7p, οι μερικοί οι οποίοι υπέστησαν πολλαπλοποιημένη νόσο σκελών (M13-982). Οι ασθενείς ακολουθούσαν ένα πρόγραμμα τελειοποίησης της όσμης διάρκειας 6 έως 5 εβδομάδων ξεκινώντας με 20 mg και αυξανόμενη σε 50 mg, 100 mg, 200 mg και τέλος, 400 mg σκέτος φαρμάκου. Οι ασθενείς αντέγραψαν τα διαγράμματα του διαγράμματος του venetoclax από φαρμάκιο μέχρι να παρατηρηθεί ελάττωξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η διάρκεια οσμής ήταν 67 έτη (μέσος όρος, 37 με 85 έτη). Τα 65% ήταν άνδρες και το 57% ήταν λευκοί. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6,8 έτη (μέσος όρος: 0,1 με 32 έτη, N=106). Ο μέσος αριθμός προηγούμενων XMM θεραπειών ήταν 2 (μέσος όρος: 1 με 10 θεραπείες), 49,5% με προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκλιμακονοειδή συνολικά, 38% με προηγούμενη θεραπεία με μετάλλοξη και 94% με προηγούμενη θεραπεία με αλκοολοκλιμακονοειδή συμπεριλαμβανομένων 33% με προηγούμενη θεραπεία με μηνόδροσουρίνη. Κατά την έναρξη, το 51% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους σκελών > 5 cm, και το 51% είχε ALK < 25 x 10⁹/L. Από τους ασθενείς, το 37% (34/91) ήταν ανήλικος στη θεραπεία με φασταδίνη, το 37% (36/57) είχε με μετάλλοξη στο γονίδιο IGHV, και το 72% (60/83) είχε μετάλλοξη στο TP53. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση από τη χρήση της αξιολογήθηκε ήταν 12 μήνες (μέσος όρος: 0 με 22 μήνες). Το πρωτόκολλο καταπολέμησης σκελών αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, όπως μετρήθηκε από μια IRC χρησιμοποιώντας τις επιστροφόμενες από το NK-36 καταπολέμησης σκελών (2008) και IWCL1. Το σκελών αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στην Πίνακα 13. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται για 107 ασθενείς με δεδομένα καταληκτικής φαρμακίας 30 Απριλίου 2015. Συνολικά, 51 ασθενείς αποβλήθηκαν στην κοινή επίσκεψη για την αξιολογήθηκε της ασφαλείας. Η ολοκλήρωση από τον κρυφού αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται σε 158 ασθενείς με μεγαλύτερο δεδομένα καταπολέμησης φαρμακίας, 10 Ιανουαρίου 2016. Ο μέσος χρόνος θεραπείας του 158 ασθενών ήταν 17 μήνες (μέσος όρος: 0 έως 34 μήνες).

Πίνακας 13. Αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για XMM με έλλοξη T7p (μελέτη M13-982)

Καταληκτικό σημείο	Επίσχεση της IRC (N=107) ^a	Επίσχεση του κρυφού (N=158) ^b
Δεδομένα καταληκτικής φαρμακίας	30 Απριλίου 2015	10 Ιανουαρίου 2016
ORR, %	79	77
(95% CI)	(70,5, 86,6)	(69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
ePFS, %	2	6
PR, %	69	53
DOOR, μέσος, διάστημα (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI)		
12-μηνη επίσχεση	72 (61,8, 79,8)	77 (69,1, 82,6)
24-μηνη επίσχεση	NA	52 (43, 61)
PFS, μέσος, διάστημα (95% CI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, μέσος, διάστημα (μέσος)	0,8 (0,1–6,1)	1,0 (0,5–4,4)

^a Ένας ασθενής (δεν είχε έλλοξη T7p).

^b Περιλαμβάνει 51 ασθενείς ασθενείς από την κοινή επίσκεψη για την αξιολογήθηκε της ασφαλείας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με σκέλη ανεκμάρχη του μυελού, DOOR = διάστημα της επιστροφόμενης IRC = Ανάκτηση Επικρατής Αξιολογήθηκε, ePFS = μερική ύφεση με μερική κλάση οσμής, NA = μη διαθέσιμα, NR = δεν αποβλήθηκε, ORR = συνολικός ποσοστό αποτελεσματικότητας, PFS = επιβίωση χωρίς ελάττωξη, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη αποβλήθηκε.

Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κωπογραφία ποζιτών σε 93 από τους 158 ασθενείς που κίτρινος CR, CRi ή PR με παραρτηρητική αποκαταστατική νόσο μετά τη θεραπεία με venetoclax. Η ελάχιστη της MRD ορίστηκε ως ένα αντίλογο κίτρινος ή ένα κίτρινος XMM ανά 10⁶ λευκοκύτταρα στο δείγμα. Έλασαν από τον σκελών (42/158) των ασθενών δεν είχαν MRD στο παραρτηρητικό σημείο, συμπεριλαμβανομένων 16 ασθενών που έλασαν, δεν είχαν MRD στο μυελό των οστών. Το venetoclax ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με XMM που έχουν σκελών σε

θεραπεία με έναν αναστάτη του νεοπλασίου των θηλαστικών των B-λεμφοκυττάρων – μελέτη M14-032. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νεοπλασίων αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με ΧΜΑ που είχαν λάβει και είχαν αποτύχει να προεγγραφούν θεραπεία με θηλαστικό ή δεξλαβίνη σε μια αναστατική συμβολική, πολυκεντρική, μη παραποιημένη μελέτη φάσης 2 (M14-032). Οι ασθενείς έλαβαν νεοπλασίνη μέσω ενός συστημάτος προσαρμοστού τρέξιμου της δόσης. Οι ασθενείς ανέφεραν να λαμβάνουν 400 mg νεοπλασίνη διαδοχικά μέχρι να παρατηρηθεί ελάτωση της νόσου ή μη αποδοτική τοξικότητα. Κατά την καταχώριση πραγματοποιήθηκε η δόση των δειγμάτων (26 Ιουλίου 2017), 127 ασθενείς είχαν αποτύχει και λάβει θεραπεία με νεοπλασίνη. Από αυτούς, 91 ασθενείς είχαν λάβει προεγγραμμένη θεραπεία με θηλαστικό (Στάδιο Α) και 36 είχαν λάβει προεγγραμμένη θεραπεία με δεξλαβίνη (Στάδιο Β). Η δόση ήταν 91 ασθενείς (91%) (ήλικας 28 με 85 έτη), το 70% ήταν άνδρες και το 92% ήταν λευκοί. Ο μέσος όρος από τη διάγνωση ήταν 8,3 έτη (ήλικας: 0,3 με 18,5 έτη, N=95). Οι χαρακτηριστικές αναφορές ήταν η ηλικία 11η (34%, 45/127), η ηλικία 17η (40%, 50/126), η μεταβολή TP53 (38%, 25/68) και η μη μεταβολή του γονιδίου BR1 (78%, 12/92). Κατά την έναρξη, το 41% των ασθενών ήταν άνδρες ή πρωτοπαρουσία ασθενή > 5 cm και το 31% είχε ALC > 25 x 10⁹/l. Ο μέσος όρος για προεγγραμμένη αναμενόμενη θεραπεία ήταν 4 (ήλικας: 1 με 15) στους ασθενείς που είχαν λάβει θηλαστικό και 3 (ήλικας: 1 με 11) στους ασθενείς που είχαν λάβει δεξλαβίνη. Συνολικά, το 65% των ασθενών είχε λάβει προεγγραμμένη θεραπεία με νεοπλαστικό ανάλογα, το 86% με γενεαθεραπεία, το 39% με άλλο γενεαθεραπευτικό αποτέλεσμα, και το 72% με συνδυαστικό πρόγραμμα (συμπεριλαμβανομένου 47% με μεταμόσχευση). Κατά το χρόνο ολοκλήρωσης, ο μέσος όρος θεραπείας με νεοπλασίνη ήταν 14,3 μήνες (ήλικας: 0,1 με 31,4 μήνες). Το πρώτο καταγεγραμμένο σημείο ασφαλιστικού κινδύνου (για το συνολικό ποσοστό αναπόλησης (ORR)) σύμφωνα με τις απαιτήσεις NCI-IGG καταχωρήθηκε στους 10WLL. Η ασφαλιστική αξιολόγηση στις 8 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες, και στη συνέχεια, κάθε 12 εβδομάδες.

Πίνακας 14. Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την επίσημη του ερευνητή σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστάτη του νεοπλασίου του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων (μελέτη M14-032)

Καταγεγραμμένο σημείο	Στάδιο Α (επιπολής με θηλαστικό) (N=91)	Στάδιο Β (επιπολής με δεξλαβίνη) (N=36)	Σύνολο (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-μηνη επίτευξη	75 (64,7, 83,2)	80 (63,1, 90,1)	77 (68,1, 83,4)
24-μηνη επίτευξη	51 (36,3, 63,3)	61 (39,6, 77,4)	54 (41,8, 64,9)
PFS, μέσος, διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI)	25 (19,2, 30)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI)			
12-μηνη επίτευξη	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,9)
TTR, μέσος, διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI)	2,5 (1,6-3,4)	2,5 (1,6-3,1)	2,5 (1,6-3,4)
Εκτίμηση 17η κατά τη μεταβολή στην PFS / ORR, % (95% CI)			
Ναι	(n=28) 63 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Όχι	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,0, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)

CR = διάστημα εμπιστοσύνης, CRi = πλήρης ύφεση, CR = πλήρης ύφεση με σταθερή ανακούφιση του μαστού, nPR = μερική ύφεση με μερικό λευκοκυττάρωση, NR = δεν αναφέρεται, ORR = συνολικό ποσοστό αναπόλησης, OS = συνολικός επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς ελάτωση, PR = μερική ύφεση, TTR = χρόνος έως την πρώτη αναπόληση

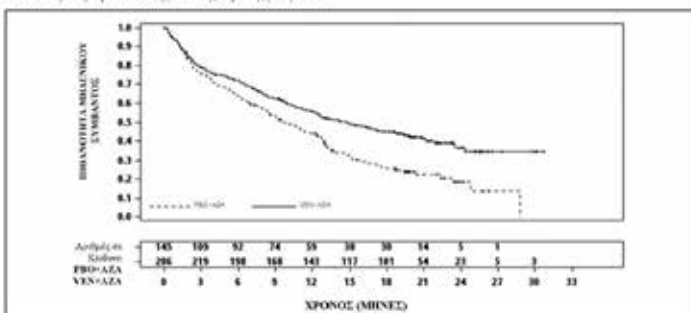
Το δεδομένο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μια IBC επανεκτίμηση δια συνδυασμού ORR της 10ής, του 20% (Στάδιο Α), 20% (Στάδιο Β), 69% (95% CI) (απόλυτο σε θηλαστικό) ή 67% (95% CI) (απόλυτο σε δεξλαβίνη) 17η κατά τη μεταβολή στην PFS 17η, το ORR ήταν 69% (31/45) (95% CI: 51,4, 83,8) στο Στάδιο Α, και 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) στο Στάδιο Β. Η διάκριση OS και DOR δεν επιτεύχθηκε με διάφορο χρόνο παρακολούθησης περίπου 14,3 μήνες για το Στάδιο Α και 14,7 μήνες για το Στάδιο Β. Έκτος από τον σκοπέ (32/127) των ασθενών δεν ήταν αναμενόμενη MRO στο παραρτηριακό όργανο, συμπεριλαμβανομένων 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν άλλες αναμενόμενες MRO στο μαστό των οστών. Όσον αφορά τις επιπλοκές: Το νεοπλαστικό μελετήθηκε σε 17 ασθενείς, ασθενείς ηλικίας > 75 ετών ή με ανισορροπία που αναδείχθηκε τη χρήση εντατικής επεμβατικής χειρουργικής με βάση το κριτήριο ένα στο οποίο το συνολικό κριτήριο ήταν αρνητικό κατά EOCG (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ογκολογικό Γραφείο) και/ή κίνηση του 2-3 βαθμού καρδιακή ή πνευματική ανισορροπία, με την πρώτη διακοπή, κίνηση φρεσσίνης (CrCl) < 45 ml/min ή άλλη ανισορροπία. Venetoclax σε συνδυασμό με αναστάτη με τη θεραπεία ασθενών με νεοπλαστικό OMA – μελέτη M15-656 (VIAE-A): Η μελέτη VIAE-A ήταν μια παραποιημένη (2:1), δόση-υψηλής, πληθυσμιακή μελέτη φάσης 3 που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του νεοπλαστικού σε συνδυασμό με αναστάτη με νεοπλαστικό OMA για κατάλληλους για εισαγωγή πληθυσμούς. Οι ασθενείς της μελέτης VIAE-A ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα 3 μηνών φαρμάκων πλεονεκτήματα για την τελική δόση των 400 mg διαδοχικά, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου 28-ημερών θεραπείας (έλαβε πρόγραμμα 4,2) και έλαβε διαβίωση στο υπόλοιπο νεοπλαστικό 400 mg διαδοχικά στους επόμενους κύκλους. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με βάση τον 75 mg/m² της ενδοφλέβιας, επί υποδοχέα της Ηέρταξ, 1-7 κάθε κύκλου 28-ημερών (επιπολής από την Ηέρταξ 1 του Κύκλου 1). Κατά τη διάρκεια της τοξικολογίας, οι ασθενείς έλαβαν προεγγραμμένο με TLS και παρακολούθησαν για παρακολούθηση MARS, η αξιολόγηση του μαστού των οστών επιβεβαιώθηκε την ώρα, η οποία ορίστηκε ως λιγότερο από 5% λευκοκυττάρωση (δύο φορές με κριτήριο N^o βάσει) μετά τη διάρκεια του Κύκλου 1, το νεοπλαστικό ή το συνδυαστικό θεραπευτικό αποτέλεσμα έως και 14 ημέρες ή έως ότου αποτύχει ANC > 500/μικρολίτρο και αριθμός αιμοπεταλίων > 50 x 10⁹/μικρολίτρο. Τα ασφαλιστικά αποτελέσματα στο τέλος του Κύκλου 1 πραγματοποιήθηκαν αξιολόγηση του μαστού των οστών μετά τον Κύκλο 2 (3 ασθενείς με τις κλινικές ενδείξεις). Η ασφαλιστική αξιολόγηση την ίδια ημέρα με το νεοπλαστικό ή το συνδυαστικό φάρμακο μετά τη δόση (3 έλαβε πρόγραμμα 4,2). Η ηλικία της δόσης, της αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε στην κλινική δοκιμή για τη διάρκεια της συνολικής τοξικότητας (3 έλαβε πρόγραμμα 4,2) και παρατηρήσεων των παρατηρήσεων του Γενικού της αξιολόγησης. Οι ασθενείς ανέφεραν να λαμβάνουν λευκοκύτταρα κλινικά χαρακτηριστικά μέχρι την ελάτωση της νόσου ή τη μη αποδοτική τοξικότητα. Τα ασφαλιστικά αποτελέσματα αναδείχθηκαν ανάμεσα 411 ασθενείς: 286 στο σύνολο νεοπλαστικού + αναστάτη και 140 στο σύνολο συνδυαστικού φάρμακου + αναστάτη. Το θνητότητα πραγματοποιήθηκε και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν παρόμοια μεταξύ των συνδυασμών νεοπλαστικού + αναστάτη και συνδυασμού φαρμάκου + αναστάτη. Συνολικά, η διάκριση ηλικίας ήταν 76 έτη (ήλικας: 49 έως 91 έτη), το 76% ήταν λευκοί, το 65% ήταν άνδρες και η κατάσταση συνδυασμού EOCG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 για το 55% των ασθενών, 2 για το 40% των ασθενών και 3 για το 5% των ασθενών. Το 75% των ασθενών είχαν ένα ή περισσότερα με OMA και το 25% διατηρούσαν OMA. Κατά την αρχική αξιολόγηση, το 29% των ασθενών είχε αριθμό λευκοκυττάρων με τον συνολικό < 30%, το 22% των ασθενών είχε αριθμό λευκοκυττάρων με τον συνολικό > 30% έως < 50% και το 49% είχε > 50%. Επιδείχθηκε η φυσική καταπόνηση κλινικά, επίσης στα 63% και 17% των ασθενών αντίστοιχα. Επηρεάστηκαν οι ασθενείς μεταβολής Μιαρλόβιτς, PFS 3 στο 21% (52/249), μελέτη ORR κατά 24% (89/372), 9% (14/172) με OMA, 16% (58/372) με OMA, 16% (51/314) με OMA και 18% (44/249) με OMA. Τα πρώτο καταγεγραμμένο σημείο ασφαλιστικού κινδύνου, με βάση την αξιολόγηση (OS), μετακόμηση από την εφαρμογή τακτοποιημένης και το 80% των ασθενών μετά το οποίο οι ασθενείς που είχαν λάβει φάρμακο + αναστάτη πέθαναν (CR ή πλήρης ύφεση) + πλήρης ύφεση με σταθερή ανακούφιση του μαστού (CR + CRi). Οι συνολικοί χρόνοι παρακολούθησης κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν 20,5 μήνες (ήλικας: < 0,1 έως 30,7 μήνες). Το νεοπλαστικό + αναστάτη κινδύνος μελέτη του συνολικού θανάτου κατά 34% σε σύγκριση με το συνδυαστικό φάρμακο + αναστάτη (p < 0,0001). Τα ασφαλιστικά αποτελέσματα στην Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα ασφαλιστικότητας, στη μελέτη VIAE-A

Καταγεγραμμένο σημείο	Venetoclax + αναστάτη N=286	Εκδοτικό φάρμακο + αναστάτη N=145
Συνολική επιβίωση (95% CI)	161 (56)	109 (75)
Διάκριση TTR, μέσος (95% CI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Ασφάλεια ασθενών ^a (95% CI)	(1,66, 0,52, 0,85)	< 0,001
TTR, μ*		
Ποσοστό CR + CRi n (%) (95% CI)	(N=147) 95 (65) (57, 73)	(N=79) 20 (25) (16, 30)
TTR, μ*		< 0,001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = μερική ύφεση, αριθμός λευκοκυττάρων > 1.000/μικρολίτρο, αιμοπεταλία > 100.000/μικρολίτρο, αναμενόμενα από τη μελέτη, αριθμός αιμοπεταλίων με μείωση, που ορίστηκαν σε < 5% βασικών αιμοπεταλίων (βασικών και βασικών με μείωση) του ALC, συνολικό ελαττωματικό αίμα, CR = πλήρης ύφεση με σταθερή ανακούφιση του μαστού, CR + CRi = πλήρης ύφεση με μερική ανακούφιση του μαστού. ^aΕπίσημη Kaplan-Meier στη 16η ημέρα ενδοφλέβιας ανάλυσης (επιπολής καταγεγραμμένης ημερομηνίας, 4 Ιανουαρίου 2020). ^bΗ επίσημη της αξιολόγηση, συνολικό νεοπλαστικό + αναστάτη είναι συνολικό φάρμακο + αναστάτη βασίζεται σε γενεαθεραπευτικό κέντρο Co, συμπεριλαμβανομένου με βάση την κατανομή (επιπολής συνδυασμού φαρμάκου κλινικά) και την ηλικία (18 έως < 75, > 75), όπως ορίστηκαν κατά τη διαδικασία. Η ταχυσίτητος είναι ο συνδυασμός log rank, συμπεριλαμβανομένου με βάση τους ίδιους παραμέτρους. ^cΤο ποσοστό CR + CRi προέρχεται από μια παραποιημένη ενδοφλέβια ανάλυση των πρώτων 226 ασθενών που παρακολούθησαν 6 μήνες παρακολούθησης κατά την πρώτη ενδοφλέβια ανάλυση (επιπολής καταγεγραμμένης ημερομηνίας, 1 Οκτωβρίου 2018). ^dΗ ταχυσίτητος είναι το δείκτη Cochran-Mantel-Haenszel συμπεριλαμβανομένου με βάση την ηλικία (18 έως < 75, > 75) και τον νεοπλαστικό σύνδυμο (επιπολής συνδυασμού φαρμάκου κλινικά), όπως ορίστηκαν κατά την κατανομή.

Πίνακας 16. Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης για τη VIAE-A



Το βασικό δείκτη είναι το καταγεγραμμένο σημείο ασφαλιστικότητας, παρουσιάζονται στην Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Πρόσθετα καταγεγραμμένα ασφαλιστικά αποτελέσματα στη VIAE-A

Καταγεγραμμένο σημείο	Venetoclax + αναστάτη N=286	Εκδοτικό φάρμακο + αναστάτη N=145
Ποσοστό CR n (%) (95% CI)	105 (37)	36 (18)
Διάκριση DOR, μέσος (95% CI)	12,5 (15,3, -)	19,1 (8,5, 17,6)
TTR, μ*		< 0,001
Ποσοστό CR + CRi n (%) (95% CI)	190 (66) (61, 77)	41 (28) (21, 36)
Διάκριση DOR, μέσος (95% CI)	12,5 (13,6, -)	13,4 (5,8, 15,3)
Ποσοστό CR + CRi κατά την έναρξη του Κύκλου 2, n (%) (95% CI)	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
TTR, μ*		< 0,001
Ποσοστό αναπόλησης, από μετάνηση, αιμοπεταλία n (%) (95% CI)	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
TTR, μ*		< 0,001
Ποσοστό αναπόλησης, από μετάνηση, αριθμός αιμοπεταλίων n (%) (95% CI)	171 (60) (54, 66)	53 (35) (27, 44)
TTR, μ*		< 0,001
Ποσοστό αναπόλησης, CR + CRi MRP n (%) (95% CI)	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
TTR, μ*		< 0,001
Επιβίωση χωρίς επιπλοκές n (%) (95% CI)	191 (67) (61, 73)	122 (84) (72, 92)
Αριθμός επιπλοκών, n (%) (95% CI)	9 (3) (0,4, 11,8)	7 (5) (1,6, 9,5)



BLENREP
belantamab
mafodotin
Made for This Moment

FORGE AHEAD WITH A BOLD APPROACH

Target BCMA for RRMM

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 2022.

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία εμπεριέχεται στις επόμενες σελίδες. Λ.Τ: 7.846,85€.% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η ένταξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφόρηση ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενέργειων στο τηλέφωνο 210 6882100.

PM-GR-BLM-ADVR-220001 ΙΣΧΥΣ 4/2022-4/2023

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο εταιρειών GSK.
©2022 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούπαρχος του Ομίλου GSK.
Λ. Κηφισίας 266, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα,



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

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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: BLENREP 100 mg κόκκινη για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ένα φιαλίδιο κόκκινης 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 ανοσοκυτταρικό ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1k ειδικό για το αντιγόνο ωρίμανσης των B κυττάρων (BCMA), που παράγεται χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωσθηκή Κινεζικού Κριτικού), το οποίο είναι συζευγμένο με μαλεμιδοκαπρούλική νομοθευλαριστική F (maleimidocaproyl monomethyl εl auristatin F, mCMAAF). 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 μυελωματός 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 ξεκινάει και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελωματός. **Συνιστώμενη υποστηρικτική φροντίδα:** Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης οπτικής όρασης και της εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία) από οφθαλμίατρο κατά την έναρξη της θεραπείας, πριν από τους επόμενους 3 κύκλους θεραπείας, καθώς και όπως ενδεικνύεται 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 θροσφαλμίας, 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 αντιστοιχούμενες 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 όραση (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 αξιολογήσει τα ακόλουθα: • Τα ευρήματα της εξέτασης του κερατοειδούς και τη μείωση της βέλτιστης διορθωμένης οπτικής όρασης (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 βαθμολογία 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*	Ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
Ήπια	Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς Ήπια επιπολής κερατοειδοπάθεια ^a Μεταβολή της BCVA Μείωση από την έναρξη κατά 1 γραμμή στην Οπτική Όραση Snellen	Συνέχιση της θεραπείας στην τρέχουσα δόση.
Μέτρια	Ευρήματα εξέτασης κερατοειδούς Μέτρια επιπολής κερατοειδοπάθεια ^a Μεταβολή της BCVA Μείωση από την έναρξη κατά 2 ή 3 γραμμές (και Οπτική Όραση 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 ^a Ανωμαλία του επιθηλίου του κερατοειδούς ^a Μεταβολή της BCVA Μείωση από την έναρξη κατά περισσότερες από 3 γραμμές στην Οπτική Όραση Snellen	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.

* Η κατηγορία βαρύτητας ορίζεται από τον πιο σοβαρά προσβεβλημένο οφθαλμό, καθώς ενδέχεται να μην έχουν προσβληθεί και οι δύο οφθαλμοί στον ίδιο βαθμό. ^a Ήπια επιπολής κερατοειδοπάθεια (τεκμηριωμένη επιδείνωση από την έναρξη), με ή χωρίς συμπτώματα. ^b Μέτρια επιπολής κερατοειδοπάθεια με ή χωρίς ανομοιομορφες, ομοιάζουσες με μικροκύστες εναποθέσεις, υποεπιθηλιακή θόλωση (περιφερική) ή νέα περιφερική θολορότητα του στρώματος. ^c Σοβαρή επιπολής κερατοειδοπάθεια με ή χωρίς διάχυτες, ομοιάζουσες με μικροκύστες εναποθέσεις εμπλεκόμενες τον κεντρικό κερατοειδή, υποεπιθηλιακή θόλωση (κεντρική) ή νέα κεντρική θολορότητα του στρώματος. ^d Ανωμαλία του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε έλκη του κερατοειδούς. Αυτό πρέπει να αντιμετωπίζεται 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). **Ειδικό πληθυσμό:** **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 ασπάρικη 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 αραίωση του BLENREP πρέπει να πραγματοποιούνται από έναν επαγγελματία υγείας πριν από τη χορήγηση ως ενδοφλέβια έγχυση. Το BLENREP θα πρέπει να χορηγείται με έγχυση τουλάχιστον 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ληηλαστικότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ληηλαστικότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας που χορηγούνται 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 όραση, όραση θολή και συμπτώματα

Κακώς, δηλητηριώδεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ^α	Πολύ συχνές	21	3
---	---	-------------	----	---

^α Η κωδικοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε με χρήση του MedDRA και η βαθμολόγηση της βαρύτητας έγινε με βάση τα κριτήρια CTCAE εκδ.4.03. ^β Περιλαμβάνει πνευμονία και πνευμονία από απλό έρπητα. ^γ Περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. ^δ Περιλαμβάνει λεμφοπενία και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. ^ε Περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων. ^ς Περιλαμβάνει ουδεροπενία και μειωμένο αριθμό ουδεροφίλων. ^ζ Με βάση την οφθαλμολογική εξέταση, χαρακτηρίζεται ως μεταβολές στο επίθλιο του κερατοειδούς με ή χωρίς συμπτώματα. ^η Περιλαμβάνει όπλιπλκία, βαθμή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα και έκπτωση της όρασης. ^θ Περιλαμβάνει ήθροαθάλμια, διασφορά του οθαλάμου και κνησμό του οθαλάμου. ^ι Περιλαμβάνει συμβάνα τα οποία οι ερευνητές έκριναν ως σχετιζόμενα με την έγχυση. Οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, πυρεξία, ρίγη, διάρροια, ναυτία, εζαθένση, υπέρταση, λήθαργο, ταχυκαρδία. ^κ Προσδιορίστηκε από ασθενείς σε όλο το κλινικό πρόγραμμα του BLENREP, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης 205678. Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση σε όλο το πρόγραμμα.

Περιγραφή επιπλοκών 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). Συμβάνα οθαλμικών διαταραχών εμφανίστηκαν στο 74% ασθενών και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κερατοειδοπάθεια ή ομοϊούρους με μικροκύστες επιθηλιακές μεταβολές στο επίθλιο του κερατοειδούς [διαπιστώθηκαν στην οφθαλμολογική εξέταση, με ή χωρίς συμπτώματα] (71%), βαθμή όραση (25%) και συμπτώματα ήθροαθάλμιας (15%). Μειωμένη όραση (Οπτική Οξύτητα Snellen χειρότερη από 20/50) στον καλύτερο οθαλάμο αναφέρθηκε στο 18% και σοβαρά απώλεια όρασης (20/200 ή χειρότερη) στον οθαλάμο 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 μεγαλύτερο (βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα ή κερατοειδοπάθεια στην οφθαλμολογική εξέταση) ήταν 36 ημέρες (εύρος: 19 έως 143 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρόμή 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 τους εκατό των ασθενών διαέκριναν τη θεραπεία λόγω οθαλμικών συμβάντων. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Στις κλινικές μελέτες, η επίπτωση σχετιζόμενες 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 διάμεση διάρκεια την πρώτη εμφάνιση IRR ήταν 1 ημέρα. Ένας ασθενής (1%) δίκωκε τη θεραπεία λόγω IRR, έχοντας εμφανίσει IRR Βαθμού 3 κατά την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση. Δεν αναφέρθηκαν IRR Βαθμού 4 ή 5. **Θρομβοπενία:** Συμβάνα θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένο αριθμός αιμοπεταλίων) εμφανίστηκαν στο 38% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με belantamab mafodotin στη δόση των 2,5 mg/kg. Συμβάνα θρομβοπενίας Βαθμού 2 εμφανίστηκαν στο 3% των ασθενών, Βαθμού 3 στο 9% και Βαθμού 4 στο 13%. Αιμορραγικά συμβάνα Βαθμού 3 εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών ενώ δεν αναφέρθηκαν συμβάνα Βαθμού 4 ή 5. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναφέρθηκαν συχνά στο κλινικό πρόγραμμα του belantamab mafodotin και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες 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 λοίμωξεις με βασιλάφορο έκβαση οφείλανται κυρίως σε πνευμονία (1%). **Ανασυσταθές πθροαθολογόμενα ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανασυσταθές πθροαθολογόμενα ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνέχιση παρακολούθησης της σχέσης οφελουσκινδυνού του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδόσολογία:** Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδόσολογία στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδόσολογία με belantamab mafodotin. Σε περίπτωση υπερδόσολογίας, 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 κηκικό, Κηκικό οξύ, Διυδρική τρεαλόζη, Αιθυλονοδιαιμινοεπταεσφικό δινιτρώ αλας 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 ανοικμένο φιαλίδιο: 3 έτη. **Ανασυσταθές διάλυμα:** Το ανασυσταθές 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, αφήστε 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 περιεχτή:** 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:** **Παράσκευη διαλύματος προς έγχυση:** Το BLENREP είναι ένα κυταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν. Θα πρέπει να προσονται οι ορθές διαδικασίες χειρισμού. Χρησιμοποιείτε άσηπη 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. Βγάλτε το(τα) φιαλίδιο(α) του BLENREP από το ψυγείο και αφήστε το(τα) να επανέλθει(ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 λεπτά. 2. Ανασυσταθεί 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 ανασυσταθές διάλυμα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το ανασυσταθές διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ιριδιζόν, άχρωμο έως κίτρινο-καφέ υγρό. Απορρίψτε το ανασυσταθές φιαλίδιο εάν παρατηρήσει άλλα εξωγενή σωματιδιακά ίλη εκτός από διαφανή προς λευκά πρωτεϊνώδη σωματίδια. **Οδηγίες αραιώσεως για ενδοφλέβια χρήση:** 1. Αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο. 2. Προοθήστε 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. **MHN ANAKINEITE:** 3. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο ανασυσταθές 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, αφήστε 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 διαβιβάσει, συνιστάται η χρήση φίλτρου με βάση σουλφονικό πολυαιθέρα (PES). **Απόρριψη:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί 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: 13-1-2022

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



Η επιδείνωση των συμπτωμάτων της μυελοϊνώσεως αλλάζει τον τρόπο που βιώνουν την καθημερινότητά τους.



Βοηθήστε τους να γυρίσουν σελίδα.



INREBIC[®] ▽
(fedratinib) capsules
100mg

Βιβλιογραφία 1. Inrebic, Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, Οκτώβριος 2021 **2.** Pardanani et al Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial JAMA Oncol 2015;1(5):643-651 **3.** Harrison CN et al Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): An updated analysis of JAKARTA-2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Ann J Hematology. 2020; 95(6): 594-603

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

Το Inrebic διατίθεται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό γιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

Λιανική Τιμή: Inrebic 100mg - Ελλάδα: 5.023,42 € Κύπρος: 5.057,79 €

 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
ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΑΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Inrebic 100 mg σκληρό καψάκιο 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική φεντρανιμίνη, ισοδύναμο με 100 mg φεντρανιμίνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Σκληρό καψάκιο. Κοκκινωκό-καφέ οδοντωτή καψάκιο, 21,4 - 22,0 mm (μγεθός 0), με τυπωμένη την ένδειξη «FEDR» στο καπάκι και την ένδειξη «100 mg» στο σώμα με λευκό μέλαν. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το Inrebic ενδείκνυται για τη θεραπεία της ακτιζόμενης με τη νόσο πληννομεγαλίας ή των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελόινωση, μυελόινωση μετά από αλβή πολυμυοματώση ή μυελόινωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με σιασταλόε κινάση Janus Associated Kinase (JAK) ή έχουν λάβει θεραπεία με ρουζολινιμίτη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με το Inrebic θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση αντικρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία** Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρουζολινιμίτη, πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Inrebic, πρέπει να μειώσουν σταδιακά και να διακόψουν τη ρουζολινιμίτη σύμφωνα με τις πληροφορίες συσταγόμενης της ρουζολινιμίτης. Η αρχική εξέταση των επιπέδων θειαμίνης (βιταμίνης B1), γενικές εξετάσεις αίματος, ηπατικές εξετάσεις, εξετάσεις της αμιλάσης/λιπάσης, του αζώτου ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης θα πρέπει να λαμβάνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inrebic, κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με Inrebic δεν θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ανεπάρκεια θειαμίνης, μέχρι να διορθωθούν τα επίπεδα θειαμίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η έναρξη της θεραπείας με Inrebic δεν συνιστάται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 50 x 10⁹/l και ANC < 1,0 x 10⁹/l. Συνιστάται η χρήση προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής σύμφωνα με την τοπική πρακτική για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας και μετέπειτα η συνείδηση της όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). Η χορήγηση του Inrebic μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού. Η συνιστώμενη δόση του Inrebic είναι 400 mg απός ημερησίως. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα οι ασθενείς αποκαίξουν κλινικά όφελος. Θα πρέπει να εξετάζονται τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες (Πίνακας 1). Το Inrebic θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να συνεχίσουν τη δόση των 200 mg ημερησίως. Εάν παραλειφθεί μια δόση, η επόμενη προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να ληφθεί την επόμενη ημέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον καψάκια για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε. **Τροποποιήσεις δόσης** Οι τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες, μη αιματολογικές τοξικότητες και αντιμετώπιση της γκεφαλοπάθειας Wernicke (WE) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Διακρίση δόσης βάσει των επιπέδων θειαμίνης Πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να αναληφθούν εάν είναι χαμηλά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά (π.χ. μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες και κατόπιν κάθε 3 μήνες) και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). **Τροποποιήσεις της δόσης με ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4** Εάν δεν είναι δυνατή η αποφυγή των συγχρησιμοποιούμενων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. τουλάχιστον εβδομαδιαίως) ως προς την ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε περιπτώσεις όπου διακόπτεται η συγχρήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να αυξηθεί στα 300 mg απός ημερησίως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων μετά από τη διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 και στη συνέχεια στα 400 mg απός ημερησίως, εφόσον είναι ανεκτά. Θα πρέπει να γίνουν επιπλέον προσαρμογές της δόσης, όπως απαιτείται, με βάση την παρακολούθηση της ακτιζόμενης με το Inrebic ασφαλείας και αποτελεσματικότητας. **Εναντικρκινική δόση** Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω του Inrebic που οδήγησε σε μείωση της δόσης ελέγχεται με αποτελεσματική διακρίση και η τοξικότητα υποχωρήσει τουλάχιστον 28 ημέρες, το επίπεδο της δόσης μπορεί να αυξηθεί εκ νέου κατά ένα επίπεδο δόσης από ένα μήνα μέχρι το αρχικό επίπεδο δόσης. Δεν συνιστάται επανακρίση της δόσης εάν η μείωση της δόσης οφειλόταν σε μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 4, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της ολικής χοληρυθρίνης Βαθμού ≥ 3 ή επανεμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού 4.

Πίνακας 1: Μειώσεις της δόσης για αιματολογικές, μη αιματολογικές τοξικότητες που προκύπτουν κατά τη θεραπεία και αντιμετώπιση της γκεφαλοπάθειας Wernicke

Αιματολογική τοξικότητα	Μείωση της δόσης
Θρομβοπενία Βαθμού 3 με ενεργή αιμορραγία (αριθμός αιμοπεταλίων < 50 x 10 ⁹ /l) ή Θρομβοπενία Βαθμού 4 (αριθμός αιμοπεταλίων < 25 x 10 ⁹ /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (αριθμός αιμοπεταλίων < 75 x 10 ⁹ /l) ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.

Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων [ANC] < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (ANC < 1,5 x 10 ⁹ /l) ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων κατά την κρίση του ιατρού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
Βαθμού 3 και υψηλότερου βαθμού αναμία, ενδείκνυται μετάγγιση (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 8,0 g/dl)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 10,0 g/dl) ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Επανεμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού 4	
Μη αιματολογική τοξικότητα	
Βαθμού ≥ 3 ναυτία, έμετος ή διάρροια που δεν ανταποκρίνεται σε υποστηρικτικά μέτρα εντός 48 ωρών	
Βαθμού ≥ 3 ALT/AST (> 5,0 έως 20,0 x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) ή χοληρυθρίνη (> 3,0 έως 10,0 ULN)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού ≤ 1 [AST/ALT (> ULN]
Βαθμού ≥ 3 αμιλάση/λιπάση (> 2,0 έως 5,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 (> ULN)
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού ≥ 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1 ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Διακρίση των επιπέδων θειαμίνης και της γκεφαλοπάθειας Wernicke	Μείωση της δόσης
Για επίπεδα θειαμίνης < του φυσιολογικού εύρους (74 έως 222 nmol/l)*, αλλά ≥ 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή της δόσης με το Inrebic. Χορήγηση δόσης 100 mg απός στόματος λαμβανόμενης θειαμίνης ημερησίως μέχρι να επανέλθουν στο φυσιολογικό εύρος*. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανεναρξης της θεραπείας με Inrebic όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών*.
Για επίπεδα θειαμίνης < 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Inrebic. Ξεκινήστε θεραπεία με παρεντερική θειαμίνη σε θεραπευτικές δόσεις μέχρι τα επίπεδα της θειαμίνης να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος*. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανεναρξης της θεραπείας με Inrebic όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών*.
Για σημεία ή συμπτώματα WE ανεξάρτητα από τα επίπεδα θειαμίνης	Διακόψτε τη θεραπεία με το Inrebic και χορηγήστε αμέσως θειαμίνη παρεντερικά σε θεραπευτικές δόσεις.

* Το φυσιολογικό εύρος της θειαμίνης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο.

Ειδικά πληθυσμιακά Νεφρική διαλειτουργία Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαλειτουργία (κόβαρο κρεατινίνης [CLcr] 15 ml/min έως 29 ml/min κατά Cockcroft-Gault [C-G]), η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική διαλειτουργία (CLcr 30 ml/min έως 89 ml/min κατά C-G). Λόγω πιθανής αύξησης της έκθεσης, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα μέτρια νεφρική διαλειτουργία μπορεί να χρειάζονται τουλάχιστον εβδομαδιαία παρακολούθηση της ασφαλείας και, εάν είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ηπατική διαλειτουργία Η φαρμακοκινητική του Inrebic δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαλειτουργία. Η χρήση του Inrebic σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh ή ολική χοληρυθρίνη >3 φορές το ULN και οποιαδήποτε αύξηση AST) θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική διαλειτουργία. Ηλικιωμένοι Δεν απαιτούνται επιπλέον προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών). Παιδιατρικά πληθυσμιακά Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Inrebic σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Inrebic προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να σπάνε ή να μασάζονται. Θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Η χορήγηση μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού, συνεπώς, συνιστάται η λήψη μαζί με τροφή.

4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κίληση (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εγκεφαλοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Westicke. Αναφέρθηκαν περιστατικά σοβαρής και θανατηφόρας εγκεφαλοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Westicke, σε ασθενείς που έλαβαν Inrebic. Η εγκεφαλοπάθεια Westicke είναι μια νευρολογική επίθεσρα κατάσταση που οφείλεται στην αναπόσπαστη θειαμίνη (βιταμίνη Β1). Το σπινθη και συμπτώματα της εγκεφαλοπάθειας Westicke μπορεί να περιλαμβάνουν σπασμούς, μεταβολές της νωτιαίας κατάστασης και ορθολογιαλγία (π.χ. νυσταγμός, διλκωμία). Οποιαδήποτε μεταβολή της νωτιαίας κατάστασης, αλκυση ή διαταραχή μνήμης θα πρέπει να εγείρει ανησυχία για πιθανή εγκεφαλοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Westicke και να οδηγείται σε πλήρη αξιολόγηση, η οποία θα περιλαμβάνει νευρολογική εξέταση, αξιολόγηση των επιπέδων θειαμίνης και απεικονιστικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Το επίπεδο θειαμίνης και η διαταραχή κατάσταση στους ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inrebic, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες και κατόπιν κάθε 3 μήνες) και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με το Inrebic δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ανεπάρκεια θειαμίνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, το επίπεδο της θειαμίνης θα πρέπει να αναπληρώνονται εάν είναι χαμηλά. Εάν υπάρχει υποψία εγκεφαλοπάθειας, η θεραπεία με Inrebic θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει παρεντερική θεραπεία θειαμίνης πραγματοποιώντας παράλληλα αξιολογήσεις για όλες τις πιθανές αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου το συμπύκνωμα αποδράμουν ή βελιωθούν και το επίπεδο θειαμίνης επανέλθουν στο φυσιολογικό επίπεδο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Αναμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία** Η θεραπεία με το Inrebic μπορεί να προκαλέσει αναμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις κατά την έναρξη, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Το Inrebic δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 10⁹/l και ANC < 1,0 x 10⁹/l. **Αναμία** Η αναμία παρουσιάζεται γενικά μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Οι ασθενείς με επίπεδο αιμοσφαιρίνης κάτω από 10,0 g/dl κατά την έναρξη της θεραπείας είναι πιθανότερο να αναπτύξουν αναμία βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα έως τουλάχιστον στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης). Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αναμία μπορεί να χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος. Εξέταση το ενδοκρινικό μείωση της δόσης για ασθενείς που αναπτύσσουν αναμία, ιδιαίτερα για εκείνους που εξαρτώνται από μεταγγίση ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **θρομβοπενία** Η θρομβοπενία παρουσιάζεται γενικά μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (< 100 x 10⁹/l) κατά την έναρξη της θεραπείας είναι πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα έως ότου βελιωθεί ο αριθμός αιμοπεταλίων) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η θρομβοπενία είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική θεραπεία, όπως προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή/και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, εάν είναι απαραίτητο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με τη θρομβοπενία. **Ουδετεροπενία** Η ουδετεροπενία ήταν γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή αναστολή του Inrebic (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Γαστρεντερικά συμβλήματα** Η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια συγκαταλαμβάνονται στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Inrebic. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι βαθμού 1 ή 2 και συνήθως λαμβάνουν χώρα εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Εξέταση το ενδοκρινικό χορήγηση κατάλληλης προφυλακτικής αντιμετώπισης της θεραπείας (π.χ. αντιομετωπικές υποδοχές 5-HT₃) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebic. Αντιμετωπίστε τη διάρροια με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αμέσως κατά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Για περιπτώσεις ναυτίας, εμετού και διάρροιας βαθμού 3 ή υψηλότερου που δεν ανταποκρίνονται σε υποστηρικτικό μέτρο εντός 48 ωρών, η δόση του Inrebic θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποδράμουν σε βαθμό 1 ή μικρότερο βαθμό/στον αρχικό βαθμό. Η δόση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου στο 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγημένη δόση. Το επίπεδο της θειαμίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αναπληρώνονται όπως απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Ηπατική τοξικότητα** Έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ALT και AST με τη θεραπεία με Inrebic και ένα περιστατικό ηπατικής ανεπάρκειας. Η ηπατική λειτουργία των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την παραπορόμενη τοξικότητα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την αποδράμη. Οι αυξήσεις των ALT και AST ήταν γενικά αναστρέψιμες με τροποποιήσεις της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Αυξημένη αμυλάση/λιπάση** Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αμυλάσης ή/και της λιπάσης με τη θεραπεία με το Inrebic και ένα περιστατικό παγκρεατίτιδας. Η αμυλάση και η λιπάση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την παραπορόμενη τοξικότητα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την αποδράμη. Για αμυλάση ή/και λιπάση βαθμού 3 ή υψηλότερου, συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Αυξημένη κρεατινίνη** Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της κρεατινίνης με τη θεραπεία με το Inrebic (βλ. παράγραφο 4.8). Το επίπεδο κρεατινίνης των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της

θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 15 ml/min έως 29 ml/min κατά C-G), συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). **Αλληλεπιδράσεις** Η ταυτόχρονη χορήγηση του Inrebic με ισχυρούς ανασταλτές του CYP3A4 αυξάνει την έκθεση στο Inrebic. Η αυξημένη έκθεση στο Inrebic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εξέταση το ενδοκρινικό εναλλακτικών θεραπειών που δεν αναστέλλουν ισχυρά τη δραστηριότητα του CYP3A4, αντί των ισχυρών ανασταλτών του CYP3A4. Εάν δεν είναι δυνατή η αναστολή των ισχυρών ανασταλτών του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να μειωθεί όταν χορηγείται με ισχυρούς ανασταλτές του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ριναβοϊρίνη). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. τουλάχιστον εβδομαδιαίως) έως προς την ασφαλή. Η παρατεταμένη συγχρήγηση ενός μέτρου αναστάλετου του CYP3A4 μπορεί να απαιτεί στενή παρακολούθηση της ασφαλείας και, εάν είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Οι παράγοντες που αναστέλλουν ταυτόχρονα το CYP3A4 και το CYP2C19 (π.χ. φλουκοναζόλη, φλουβοζαμίνη) ή τον συνδυασμό των ανασταλτών του CYP3A4 και του CYP2C19 μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στο Inrebic και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Inrebic (βλ. παράγραφο 4.5). Οι παράγοντες που επάγουν ισχυρά ή μέτρια το CYP3A4 (π.χ. φαινοϊλίνη, ριμοφαζίνη, ερυθρίνη) μπορεί να μειώσουν την έκθεση στο Inrebic και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Inrebic (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν το Inrebic πρόκειται να συγχρηγείται με υπόπρωμα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, ομπαταστίνη), του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, S-μεπραζόλη) ή του CYP2D6 (π.χ. μετοπρολόλη, δεξτρομεθορφάνη), οι τροποποιήσεις της δόσης των συγχρηγούμενων φαρμάκων θα πρέπει να γίνονται όπως απαιτείται, με στενή παρακολούθηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν το Inrebic πρόκειται να συγχρηγείται με παράγοντες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω του μεταφορέα οργανικών κατόντων (OCT2) και του μεταφορέα εξώδησης πολικινών φορμάκων και ιονίων (MATE)1/2-K (π.χ. μετροπρόλη), απαιτείται προσοχή και θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δόσης όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση αυξητικών αιμοπεταλίων παραγόντων με το Inrebic δεν έχει μελετηθεί. Η ασφαλή και η αποτελεσματικότητα αυτών των συγχρηγούμενων δεν είναι γνωστή (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.2). **Επίδραση πληθυσμιακού πληθυσμού** Η εμπειρία στην ηλικιακή ομάδα των 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Σε κλινικές μελέτες, το 13,8% (28/203) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Inrebic ήταν 75 ετών και άνω, ενώ εκδηλώνονταν συχνότερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. **Έκδοχα** Το κακάο/Inrebic περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, ελάχιστο είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φενταντίνη** Η φενταντίνη μεταβολίζεται από πολυκλήλο CYP 1B κίτρο με την κυρίαρχη συμβολή του CYP3A4 και με μικρότερη συμβολή από το CYP2C19 και τις μονοκυβινικές που περιέχουν φλαβίνη (FMO). **Ισχυροί και μέτρια ανασταλτές του CYP3A4** Η συγχρηγίση κετοκοναζόλης (ισχυρούς αναστάλετου του CYP3A4, 200 mg δύο φορές ημερησίως) με εφάπαξ δόση φενταντίνης (300 mg) αύξησε την περιοχή της φενταντίνης κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα από τον χρόνο μέχρι έως το άπερο (AUC_{0-∞}) κατά περίπου 3 φορές (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση τις προσομοιώσεις φαρμακοκινητικών μοντέλων που βασίζονται στη φυσιολογία (PBPK), η συγχρηγίση μέτρων ανασταλτών του CYP3A4, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές ημερησίως) ή η δαζαζόλη (120 mg δύο φορές ημερησίως) με φενταντίνη 400 mg άπαξ ημερησίως προβλέπεται να αυξήσει την AUC φενταντίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,2 και 1,1 φορές, αντίστοιχα. Δεν μπορούν να αποκλειστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από παρατεταμένη συγχρηγίση μέτρου αναστάλετου του CYP3A4. **Ταυτόχρονη αναστολή του CYP3A4 και του CYP2C19** Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης διπλού ή συνδυασμού ανασταλτών του CYP3A4 και CYP2C19 επί φαρμακοκινητικής της φενταντίνης δεν έχει μελετηθεί. Οι προσομοιώσεις PBPK υποδεικνύουν ότι η συγχρηγίση ενός διπλού αναστάλετου του CYP3A4 και του CYP2C19 με μία εφάπαξ δόση φενταντίνης μπορεί να αυξήσει την AUC_{0-∞} της φενταντίνης κατά περίπου 4 φορές και ότι η κατάσταση μπορεί να μεταβληθεί με τη χορήγηση πολυκλήλων δόσεων φενταντίνης λόγω της σύνθετης αλληλεπιδράσεως μεταξύ αυτοαναστολής και αυτοεπαγωγής των ενζύμων του CYP. Οι παράγοντες που αναστέλλουν ταυτόχρονα το CYP3A4 και το CYP2C19 (π.χ. φλουκοναζόλη, φλουβοζαμίνη) ή τον συνδυασμό των ανασταλτών του CYP3A4 και του CYP2C19 μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στη φενταντίνη και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν φενταντίνη. **Ισχυροί και μέτρια επαγωγείς του CYP3A4** Η συγχρηγίση ριμοφαζίνης (ισχυρούς επαγωγής του CYP3A4, 600 mg άπαξ ημερησίως) ή ερυθρίνης (μέτρου επαγωγής του CYP3A4, 600 mg άπαξ ημερησίως) με εφάπαξ δόση φενταντίνης (500 mg) μείωσε την AUC_{0-∞} της φενταντίνης κατά περίπου 80% ή 50%, αντίστοιχα. **Ανασταλτές ανάλυσης πρωτεϊνών** Η συγχρηγίση παντοπραζόλης (αναστάλετου ανάλυσης πρωτεϊνών, 40 mg ημερησίως) με εφάπαξ δόση φενταντίνης (500 mg) αύξησε την AUC_{0-∞} της φενταντίνης σε κλινικά μη σημαντικό βαθμό (κάτω 1,15 φορές). Συνεπώς, η αύξηση του γαστρικού pH δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη φενταντίνη και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ταυτόχρονη χορήγηση φενταντίνης με παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH. **Επίδραση της φενταντίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα** **Επίδραση σε άλλους υποδοχείς του CYP3A4, CYP2C19 ή CYP2D6** Η συγχρηγίση φενταντίνης με το υπόπρωμα του CYP3A4, τη μιδαζολάμη (2 mg), το υπόπρωμα του CYP2C19, την ομεπραζόλη (20 mg) και το υπόπρωμα του CYP2D6, τη μετοπρολόλη (100 mg), αυξάνει την AUC_{0-∞} της μιδαζολάμης της ομεπραζόλης και της μετοπρολόλης κατά 3,8, 2,8 και 1,8 φορές, και τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) κατά 1,8, 1,1 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Συνεπώς, οι τροποποιήσεις της δόσης των φαρμακοκινητικών προϊόντων που απαιτούνται υποπρωμάτων του CYP3A4, CYP2C19 ή CYP2D6 θα πρέπει να γίνονται όπως απαιτείται.

με στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. **Επιδράσεις στους μεταφορείς** Σε *in vitro* μελέτες η φεντριπύμη αναστέλλει τη γλυκοκυτταρίνη P (P-gp), την πρωτεΐνη αντιστήριξη καρκίνου του μαστού (BCRP), τον MATE1, τον MATE2-K, το πολυπεπτιδο μεταφορέας οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, το OATP1B3 και τον OCT2. Η συγχρόνια μίξη δόσης φεντριπύμης (600 mg) με μία δόση δοξαγίνης (υπόστρωμα P-gp: 0,25 mg), ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα OATP1B1/1B3 και BCRP: 10 mg) και μεταφορικής (υπόστρωμα OCT2 και MATE1/2-K: 1000 mg) δεν είχε κλινικά ουσιαστική επίδραση στην AUC₀₋₂₄ της δοξαγίνης, της ροσουβαστατίνης και της μεταφορικής. Η νεφρική κάθαρση της μεταφορικής ήταν μειωμένη κατά 36% παρουσία της φεντριπύμης. Η υποκλινική φαρμακοδυναμική δράση της μεταφορικής παρουσία της φεντριπύμης εμφανίζεται μειωμένη, με την AUC₀₋₂₄ της γλυκόζης να είναι υψηλότερη κατά 17%. Απαιτείται προσοχή και θα πρέπει να γίνεται τροποποιήσεις της δόσης όπως απαιτείται για παράγοντες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω των OCT2 and MATE1/2-K. **Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες** Η ταυτόχρονη χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων και φεντριπύμης δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό εάν η αναστολή των JAK από τη φεντριπύμη μειώνει την αποτελεσματικότητα των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων ή εάν οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της φεντριπύμης (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη** Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν Inrebit και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebit και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από την τελευταία δόση. **Κύηση** Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση Inrebit σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η έκθεση σε αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το Inrebit μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo. Το Inrebit ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, τους αναστολείς JAK, που έχει καταδειχθεί σε κυοφορούσες αρουραίες και κουνέλια ότι προκαλεί εμβρυϊκή θνητότητα και τερατογένεση σε κλινικά σχετικά εκθέσεις. Το Inrebit αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από την τελευταία δόση. Εάν το Inrebit χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον ενδεδειγμένο κίνδυνο για το έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν η φεντριπύμη/ή μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος να παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebit και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Inrebit. **Συμπτώματα** Δεν διατίθενται δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της φεντριπύμης στη γονιμότητα. Δεν διατίθενται δεδομένα για τις επιδράσεις στη γονιμότητα σε ζώα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Inrebit έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη μετά από τη λήψη του Inrebit θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας** Οι συνολικές πληροφορίες ασφαλείας του Inrebit αξιολογήθηκαν σε 608 ασθενείς που έλαβαν συνεχείς δόσεις Inrebit σε κλινικές μελέτες Φάσης 1, 2 και 3. **Πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελόλυση** (JAKARTΑ, JAKARTΑ, AFD11936) Σε κλινικές μελέτες ασθενών με πρωτοπαθή μυελόλυση (MF), μυελόλυση μετά από αλκοή πολυκυτταραιμία (MF μετά από PV) ή μυελόλυση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυτταρώση (MF μετά από ET), που έλαβαν θεραπεία με Inrebit 400 mg (N=203), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν εκτεθεί προηγούμενες σε ρουβολπίνη (N=97, JAKARTΑ2), η διάμεση έκθεση ήταν 35,6 εβδομάδες (εύρος 0,7 έως 114,6 εβδομάδες) και ο διάμεσος αριθμός ένορκης κύκλων (1 κύκλος = 28 ημέρες) ήταν 9 κύκλοι. Εξήντα τρία τους εκατό των 203 ασθενών εκτέθηκαν για διάστημα 6 ή περισσότερο μηνών και το 38% εκτέθηκε για 12 μήνες ή περισσότερο. Μισό των 203 ασθενών με μυελόλυση που έλαβαν δόση 400 mg Inrebit στις κλινικές μελέτες, οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (67,5%), ναυτία (61,6%) και έμετος (44,8%). Οι συχνότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ανομία (99,0%) και θρομβοπενία (68,5%) βάσει εργαστηριακών τιμών (Πίνακας 2). Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με μυελόλυση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg ήταν η ανομία (2,5% βάσει των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και όχι των εργαστηριακών τιμών) και διάρροια (1,5%). Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ανεξαρτήτως αιτιατικής αξιολόγησης, παρουσιάστηκε στο 24% των ασθενών που έλαβαν 400 mg Inrebit. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες για όλη τη διάρκεια της θεραπείας (Πίνακας 2) παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις συχνότερες ενέργειες να προηγούνται. Οι συχνότερες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), οι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοιμώξη	Πολύ συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ανομία*	Πολύ συχνές
	Θρομβοπενία*	Πολύ συχνές
	Ουδεροπενία*	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αμωργαγία*	Πολύ συχνές
	Λιπώδη αυξημένη*	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αμυλόση αυξημένη*	Πολύ συχνές
	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Εγκεφαλοπάθεια Wernicke	Συχνές
	Ζάλη	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Έμετος	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμνοτρανοφεράση της αλανίνης αυξημένη*	Πολύ συχνές
	Ασπρική αμνοτρανοφεράση αυξημένη*	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Συχνές
	Μυϊκή σπασμοί	Πολύ συχνές
	Πόνος στα άκρα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη*	Πολύ συχνές
	Δυσουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού κορήνης	Κόπωση/Εξασθένση	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος αυξημένο	Συχνές

MedDRA = Ιατρικό λεξικό για κανονικές δραστηριότητες

SMQ = Τυποποιημένο ερώτημα MedDRA (μία ομοιοποίηση διαφόρων προτιμώμενων όρων του MedDRA για την κατηγορία μιας ιατρικής έννοιας).

* Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακή τιμή.

† Η αμωργαγία περιλαμβάνει ορισμό/όχι τύπο ακετιλίου με θρομβοπενία που απαιτεί κλινική παρέμβαση. Η αμωργαγία αξιολογείται με τη χρήση των όρων αμωργαγία βάσει SMQ του MedDRA (δευτερευόντως).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών **Εγκεφαλοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke** Σοβαρά περιστατικά εγκεφαλοπάθειας συμπεριλαμβανομένου 1 τεκμηριωμένου περιστατικού εγκεφαλοπάθειας Wernicke αναφέρθηκαν στο 1,3% (8/608) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Inrebit σε κλινικές μελέτες. 7 ασθενείς λάμβαναν Inrebit στα 500 mg ημερησίως πριν από την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων και είχαν προδραστικούς παράγοντες όπως υποσιτισμό, γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια θειαμίνης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με Inrebit στο 400 mg προοριόστηκε ότι είχε ηπιακή εγκεφαλοπάθεια. Το περισσότερο συμβατό υποκείμενο με ορισμένα υποκείμενα νευρολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μνήμης της γνωστικής δυσλειτουργίας και της ζάλης, εκτός από ένα θανατόφορο περιστατικό (1/608, 0,16%). Επρόκειτο για ασθενή με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου, εγκεφαλική μετάσταση, δυσκολία στη σίτιση και απώλεια βάρους, ο οποίος έλαβε 500 mg φεντριπύμης σε μελέτη για μία άλλη ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4 για τις οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης και παράγραφο 4.9). **Γαστρεντερική τοξικότητα** Η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια συγκαταλέγονται στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Inrebit. Σε ασθενείς με μυελόλυση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebit, εμφανίστηκε διάρροια στο 68% των ασθενών, ναυτία στο 62% των ασθενών και έμετος στο 45% των ασθενών. Διάρροια, ναυτία και έμετος βαθμού 3 εμφανίστηκαν σε ποσοστό 5%, 0,5% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ναυτίας, εμετού και διάρροιας οποιασδήποτε βαθμού ήταν 2 ημέρες, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Αναφέρθηκαν προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης λόγω γαστρεντερικής τοξικότητας σε ποσοστό 11% και 9% των ασθενών, αντίστοιχα. Οριστική διακοπή των 400 mg Inrebit προέκυψε λόγω γαστρεντερικής τοξικότητας στο 4% των ασθενών (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Ανομία** Σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελόλυση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebit, το 52% των ασθενών εμφάνισαν ανομία βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του συμβάντος ανομίας βαθμού 3 ήταν περίπου 60 ημέρες, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Το 58% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με 400 mg Inrebit έλαβε μεταγενέστερα ερυθρούς αιμοσφαιρίων ενώ οριστική διακοπή των 400 mg Inrebit σημειώθηκε λόγω ανομίας σε ποσοστό 1,5% των

ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Βρομοβενόλη** Σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελόλιμφομα που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrelix, το 14% και το 9% των ασθενών ανέπτυξε βρομοβενόλη Βαθμού 3 και Βαθμού 4, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση βρομοβενόλης Βαθμού 3 ή 4 ήταν περίπου 70 ημέρες, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 7 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Το 9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με 400 mg Inrelix έλαβε μεταγλυκόση αιμοπεταλίων. Αιμορραγία (απειριζόμενη με βρομοβενόλη), η οποία έρχοζε κλινικής παρέμβασης εμφανίστηκε στο 11% των ασθενών. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω βρομοβενόλης σημειώθηκε στο 3% των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Αυξημένο/επιπλέον** Παρπαπρίθινη αυτεπεροπενία Βαθμού 4 σε ποσοστό 3,5% των ασθενών και αναεργαστική προαρχική διακοπή της δόσης λόγω αυτεπεροπενίας σε ποσοστό 0,5% των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Ηπατική τοξικότητα** Παρπαπρίθινη αυξήσιση των ALT και AST (όλων των Βαθμών) σε ποσοστό 52% και 59%, αντίστοιχα. Βαθμού 3 ή 4 σε ποσοστό 3% και 2%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrelix. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αύξησης της τρανσαμινάσης ορισιοδότησης Βαθμού 3/4 ήταν περίπου 1 μήνας, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Αυξημένη αμυλάση/λιπάση** Αυξήσιος της αμυλάσης ή/και της λιπάσης (όλων των Βαθμών) παραπρίθινη στο 24% και 40%, αντίστοιχα, των ασθενών με μυελόλιμφομα που έλαβαν θεραπεία με το Inrelix. Τα περισσότερα από αυτό το συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, με Βαθμό 3/4 σε ποσοστό 2,5% και 12%, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη αύξησης αμυλάσης ή λιπάσης ορισιοδότησης Βαθμού 3/4 ήταν 16 ημέρες, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω αυξημένης αμυλάσης ή/και λιπάσης επιβλεπε στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν 400 mg Inrelix (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης). **Αυξημένη κρεατινίνη** Αυξήσιος της κρεατινίνης (όλων των Βαθμών) παραπρίθινη στο 74% των ασθενών με μυελόλιμφομα που έλαβαν 400 mg Inrelix. Λιτός οι αυξήσιος ήταν γενικά συμπτωματώδη συμβάντα Βαθμού 1 ή 2, με αυξήσιος Βαθμού 3 ή 4 να παραπρίθινη στο 3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη αύξησης της κρεατινίνης ορισιοδότησης Βαθμού 3/4 ήταν 27 ημέρες, με το 75% των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Αναεργαστική προαρχική διακοπή και μειώσιος της δόσης λόγω αυξημένης κρεατινίνης σε ποσοστό 1% και 0,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω αυξημένης κρεατινίνης σημειώθηκε σε ποσοστό 1,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrelix (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσιος κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της αέσιος αφέλιος-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκιδάς, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 32040380/337, Φαξ. + 30 21 06549585. Ιστοτόπιος: <http://www.eof.gr> **Κύρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ. +357 22608607, Φαξ. + 357 22608669, Ιστοτόπιος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Η εμπειρία δόσιος αφορά την υπερδοσολογία του Inrelix είναι περιορισμένη. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών του Inrelix σε ασθενείς με μυελόλιμφομα, οι δόσιος κλινικωθήκων έως το 600 mg ανά ημέρα συμπεριλαμβανομένης 1 ακούσιος υπερδοσολογίας στο 800 mg. Σε δόσιος άνω των 400 mg, η γαστρεντερική τοξικότητα, η κόπωση και η ζάλη καθώς και η αναμία και η βρομοβενόλη έπτεσαν να εμφανίζονται συντότερα. Στο συγκεντρωτικό δεδομένο κλινικών μελετών, η εγκφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκφαλοπάθειας Wernicke, συσπειτίστηκε με τις δόσιος των 500 mg. Σε περιπτώσιος υπερδοσολογίας, δεν θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με το Inrelix. Το άτομο θα πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και θα πρέπει να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως ενδοκινείται κλινικά. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες αναστολέσις της πρωτεϊνικής κινάσης. Κωδικός ATC: L01EJ02 **Μετασμάσιος δράσιος** Η φεντριπρίνη είναι ένας αναστολέσιος κινάσης με δράση κατά της άθριου τύπου και της μεταλλοκινάσης ορισιογενιομένης κινάσης Janus Associated Kinase 2 (JAK2) και της κινάσης τυροσικής ινίπου FMS 3 (FLT3). Η φεντριπρίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέσιος JAK2 με υψηλότερη ανασταλτική δραστηριότητα για την JAK2 έναντι των μελών της οικογένειος JAK1, JAK3 και TYK2. Η φεντριπρίνη μειώσιος τη διαμοσλοδότηση από την JAK2 φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών μεταγωγέσιος σήματος και ενεργησιος μεταγωγέσιος (STAT3/5) και ανέσπεισε τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων *in vitro* και *in vivo*. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσιος** Η φεντριπρίνη αναστέλλει την επαγόμενη από κυτταροκίνη φωσφορυλίωση του μεταγωγέσιος σήματος και ενεργησιος μεταγωγέσιος (STAT3) στο αλικό αίμα των ασθενών με μυελόλιμφομα. Μία εφάσιος χορήγηση δόσιος 300, 400 ή 500 mg φεντριπρίνης οδήγησε σε μέγιστη αναστολή της φωσφορυλίωσιος STAT3 περίπου 2 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσιος, με τιμές που επανήλθαν κοντά στην αρχική τιμή της 24 ώρες. Παρόμοια επίπτεση αναστολής επιπτεσθήκων σε ΦΚ σταθερής κατάσταση κατά την ημέρα 15 του κύκλου 1, μετά από τη χορήγηση 300, 400 ή 500 mg φεντριπρίνης ανά ημέρα. **Κλινικά αποτελεσματικώσιος και ασφαλέσιος** Δύο βασικές κλινικές μελέσιος (JAKARTA και JAKARTA2) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μυελόλιμφομα. Η μελέσιος JAKARTA ήταν μία τυκαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέσιος Φάσιος 3 σε πρωτοβρομοβενόλη με αναστολέσιος JAK ασθενείς. Η μελέσιος JAKARTA2 ήταν μία μελέσιος ενός σκέλιος σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με ρουβιλιπρίνη. **JAKARTA: Πρωτοβρομοβενόλη με αναστολέσιος JAK**

ασθενείς με μυελόλιμφομα Η μελέσιος JAKARTA ήταν μία διπλή τυκαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέσιος Φάσιος 3 σε ασθενείς με μυελόλιμφομα ενδιάμεσο-2 ή υψηλό κινδύνου μυελόλιμφομα μετά από αλική πολυκυτταρομμία ή μυελόλιμφομα μετά από ιδιοπαθή βρομοκυτταρώσιος με σπληνομεγαλία και αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$. Συνολικά, 289 ασθενείς τυκαιοποθήθηκαν για να λάβουν είτε Inrelix 500 mg (N=97), 400 mg (N=96) είτε εικονικό φάρμακο (N=96) άποσιος ημερησίος για τουλάχιστον 24 εβδομάδες (6 κύκλοι x 28 ημέρες). Οι ασθενείς που λάβωσαν εικονικό φάρμακο θα μπορούσαν να αλλάξωσιος θεραπεία μετά από 24 εβδομάδες σε εφροσική θεραπεία. Η δόσιος των 400 mg φάνηκε να είναι καλύτερο ανεκτό από τη δόσιος των 500 mg, με λιγότερους ασθενείς στο σκέλιος των 400 mg να αναφέρωσιος ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζόμενες κατά τη βρομοβενόλη (TEAE) Βαθμού 3 ή 4. TEAE που οδήγησαν σε μείωση της δόσιος ή προαρχική διακοπή της δόσιος και TEAE που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Το πενήντα ενότι τοις εκατό (59%) των ασθενών ήταν άνδρες και η διάμεσος ηλικία ήταν 65 έτι (εύρος 64 έως 86 έτι), με το 40 % των ασθενών να έχουν ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών και το 11% των ασθενών να έχω ηλικία τουλάχιστον 75 ετών. Το εφίσιος τέσσερα τοις εκατό (64%) των ασθενών είχε πρωτοπαθή μυελόλιμφομα, το 26% είχε μυελόλιμφομα μετά από αλική πολυκυτταρομμία και το 10% είχε μυελόλιμφομα μετά από ιδιοπαθή βρομοκυτταρώσιος. Πενήντα δύο τοις εκατό (52%) των ασθενών είχε ενδιάμεσο-2 κινδύνου και 48% είχε νόσο υψηλού κινδύνου. Η διάμεσιος τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη ήταν 10,2 g/dl (εύρος 4,5 έως 17,4 g/dl). Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 213,5 x 10^{9/l} (εύρος 23,0 έως 1.155,0 x 10^{9/l}). Το 16,3% των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων < 100 x 10^{9/l} και το 83,7% των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Οι ασθενείς είχαν διάμεσο μήκος ψλφαρτίου σπλήνα 15 cm (εύρος 4 έως 40 cm) κατά την έναρξη και διάμεσο όγκο σπλήνα όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) 2.568,0 ml (εύρος 316 έως 8.264 ml) κατά την έναρξη. (Ο διάμεσος φυσιολογικός όγκος του σπλήνα είναι περίπου 215 ml). Το πρωτεϊνο κατακλιτική σμείσιος αποτελεσματικώσιος ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση $\geq 35\%$ από την έναρξη στον όγκο του σπλήνα στην εβδομάδα 24 (τέλος του κύκλου 6) όπως μετρήθηκε με MRI ή CT, που επιβεβαιώθηκε 4 εβδομάδες αργότερα. Το βασικό βρομοβενόλη κατακλιτική σμείσιος ήταν το ποσοστό των ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ στη συνολική βρομοβενόλη συμπτωμάτων (TSS) από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6, όπως μετρήθηκε από το τροποποιημένο ημερολόγιο του Εντύπου Αξιολόγησιος Συμπτωμάτων Μυελόλιμφομα (MFSAF) έκδ. 2.0. Οι αναλύσιος της μείωσιος του όγκου του σπλήνα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχε μείωση του όγκου του σπλήνα από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6 στη μελέσιος Φάσιος 3 JAKARTA (Πληθυσμός με πρόθεση για βρομοβενόλη (ITT))

Όγκος σπλήνα και μέγεθος σπλήνα στο τέλος του κύκλου 6	Inrelix 400 mg N=96 n (%)	Εικονικό φάρμακο N=96 n (%)
Όγκος σπλήνα		
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 35% ή περισσότερο στο τέλος του κύκλου 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	36,9-56,9	0,0-3,1
Τιμή p	p < 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 35% ή περισσότερο στο τέλος του κύκλου 6 (με τομογραφία παρακολούθησιος 4 εβδομάδες αργότερα)	35 (36,5)	1 (1,0)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	26,8-46,1	0,0-3,1
Τιμή p	p < 0,0001	

Ενα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Inrelix 400 mg πέτυχε μείωση $\geq 35\%$ στον όγκο του σπλήνα από την έναρξη, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία της μεταλλάξιος JAK^{MUT}. Με βάση τις εκτιμήσιος κατά Kaplan-Meier, η διάμεσιος διάρκεια της αναπόκλισης του σπλήνα ήταν 18,2 μήνες για την ομάδα του Inrelix 400 mg. Η τροποποιημένη MFSAF περιελάμβανε 6 βασικό ανεπιθύμητες με τη μυελόλιμφομα συμπτωματα: κυτταρικές εφιδρώσιος, κνησμός, κοιλιακή διαστολή, πρόδρομο κορεσμός, πόνο κάτω από τα πλευρά στην αριστερή πλευρά και πόνο στο στήθος ή στους μύες. Τα συμπτωματα μετρήθηκαν σε μία κλίμακα από το 0 (απουσία) έως το 10 (χωρτότερα δυσανάτο). Το ποσοστό των ασθενών (95% διάστημα εμπιστοσύνης) με μείωση $\geq 50\%$ στον TSS στο τέλος του κύκλου 6 ήταν 40,4% (36/89), 95% CI: 30,3%, 50,6%) στο σκέλιος του Inrelix 400 mg και 8,6% (7/81, 95% CI: 2,5%, 14,8%) στο σκέλιος του εικονικού φαρμάκου. **JAKARTA2: Ασθενείς με μυελόλιμφομα που έχουν λάβει βρομοβενόλη με ρουβιλιπρίνη** Η μελέσιος JAKARTA2 ήταν μία πολυκεντρική, ανοικτής επισημασιος, μονού σκέλιος μελέσιος σε ασθενείς που είχαν εκπειθεί στο παρελόν σε ρουβιλιπρίνη με διάγνωση ενδιάμεσο-2 ή υψηλό κινδύνου, μυελόλιμφομα μετά από αλική πολυκυτταρομμία ή μυελόλιμφομα μετά από ιδιοπαθή βρομοκυτταρώσιος με σπληνομεγαλία και αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$. Συνολικά, 97 ασθενείς που είχαν λάβει ενιστική προκαταρκτική βρομοβενόλη (79% των ασθενών είχε λάβει ≥ 2 προηγούμενες βρομοβενόλη και 13% είχε λάβει ≥ 4 προηγούμενες βρομοβενόλη) εντάθηκαν και τέθηκαν σε βρομοβενόλη με Inrelix 400 mg άποσιος ημερησίος με τη δόσιος να επιπτερείται με κλινικωθήκων έως το 600 mg. Το πενήντα πένη τοις εκατό (55%) των ασθενών ήταν άνδρες και η διάμεσιος ηλικία ήταν το 67 έτι (εύρος από 38 έως 83 έτι) με το 46% των ασθενών να έχουν ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών και το 17% των ασθενών να έχουν ηλικία τουλάχιστον 75 ετών. Το πενήντα πένη τοις εκατό (55%)

των ασθενών είχε πρωτοπαθή μείωσή τους, το 26% είχε μείωσιση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία και το 19% είχε μείωσιση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία. Δεκαέξι έως εκατό (14%) των ασθενών είχε νόσο ενδιάμεσου-2 κινδύνου και 35% είχε νόσο υψηλού κινδύνου. Η διάμεση τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη ήταν 9,8 g/dl (εύρος 6,8 έως 15,3 g/dl). Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 147,0 x 10⁹/l (εύρος 48,0 έως 929,0 x 10⁹/l) κατά την έναρξη. Το 34,0% των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων < 100 x 10⁹/l και το 66,0% των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100 x 10⁹/l. Οι ασθενείς είχαν διάμεσο μήκος φηλαργίου σπλήνα 18 cm (εύρος 5 έως 36 cm) κατά την έναρξη και διάμεσο όγκο σπλήνα όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) 2,893,5 ml (εύρος 737 έως 7,815 ml) κατά την έναρξη. Η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης εκδήλασης στη ρουζολινιμίνη ήταν 10,7 μήνες (εύρος 0,1 έως 62,4 μήνες). Εβδομήντα ένα τοις εκατό (71%) των ασθενών είχε λάβει δόση ρουζολινιμίνης 30 mg ή 40 mg ημερησίως πριν από την έναρξη στη μελέτη. Το πρώτο/τον καταληκτικό σημείο αποελασματοποίησης ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση ≥ 35% στον όγκο του σπλήνα από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6 όπως μετρήθηκε με MRI ή CT. Για το πρώτο/τον καταληκτικό σημείο, το ποσοστό των ασθενών (95% διάστημα εμπιστοσύνης) που πέτυχαν μείωση ≥ 35% στον όγκο του σπλήνα μέσω MRI ή CT στη δόση των 400 mg στο τέλος του κύκλου 6 ήταν 22,7% (22/97, 95% CI: 14,8%, 32,3%). Πρακτικές πληροφορίες Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποκρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ibrutinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της μυελοδυσπλασίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** **Απορρόφηση** Η φεντρατινιμίνη σε δόση 300 mg έως 500 mg άνω ημερησίως (0,75 έως 1,25 φορές επί τη συνιστώμενη δόση των 400 mg) οδηγεί σε αναλογική προς τη δόση αύξηση της γεωμετρικής μέσης τιμής της C_{max} και της περιόδου κύμα από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά το δοσολόγιο μεσοδιάστημα (AUC₀₋₂₄) της φεντρατινιμίνης. Τα μέσα επίπεδα σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών καθημερινής χρήσης. Οι μέσοι λόγοι στασιάζουσας είναι παρόμοιοι στους ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοδυσπλασία και μυελοδυσπλασία μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοδυσπλασία μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία και κυμαίνονται από 3 έως 4 φορές. Στη δόση των 400 mg άνω ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος όρος (συνεχιστική μεταβλητότητα, %CV) C_{max} της φεντρατινιμίνης είναι 1.804 ng/ml (49%) και η AUC₀₋₂₄ είναι 26.870 ng·hr/ml (43%) σε ασθενείς με μυελοδυσπλασία. Μετά από χορήγηση 400 mg από στόματος άνω ημερησίως, η φεντρατινιμίνη απορροφάται ταχέως, επιτυγχάνοντας C_{max} σε σταθερή κατάσταση σε 3 ώρες (εύρος: 2 έως 4 ώρες). Με βάση μια μελέτη ισορροπίας μάζας σε ανθρώπους, η από στόματος απορρόφηση της φεντρατινιμίνης εκτιμάται ότι είναι περίπου 63-77%. Ένα γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλής θερμιδικής αξίας (συνολικά 162 θερμίδες, 6% από λιπαρά, 78% από υδατάνθρακες και 16% από πρωτεΐνες) ή ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας (συνολικά 815 θερμίδες, 52% από λιπαρά, 33% από υδατάνθρακες και 15% από πρωτεΐνες) αύξησε την AUC₀₋₂₄ έως 24% και τη C_{max} έως 14% μιας εφάπαξ δόσης 500 mg φεντρατινιμίνης. Συνεπώς, η φεντρατινιμίνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή, καθώς δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης με την τροφή. Η χορήγηση μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού και, συνεπώς, συνιστάται η λήψη της φεντρατινιμίνης μαζί με τροφή. **Κατανομή** Ο μέσος φαρμακικός όγκος κατανομής της φεντρατινιμίνης σε σταθερή κατάσταση είναι 1,770 l σε ασθενείς με μυελοδυσπλασία στη δόση των 400 mg άνω ημερησίως, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η φεντρατινιμίνη δεσμεύεται από πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε ποσοστό περίπου 95%, κυρίως από την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. **Βιομετασχηματισμός** Η φεντρατινιμίνη μεταβολίζεται από πολλαπλά CYP in vitro, με κυρίαρχη ουσία αυτή του CYP3A4 και με μικρότερη συμβολή από το CYP2C19 και τη CYP2D6. Η φεντρατινιμίνη ήταν η κυρίαρχη ουσία (περίπου 80% της ραδιενέργειας πλάσματος) στη συστηματική κυκλοφορία μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης φεντρατινιμίνης. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν απώλεσε περισσότερο από 10% στη συνολική ακετιζόμενη με τη γωνιακή ουσία έκθεση στο πλάσμα. **Αποβολή** Μετά από μία εφάπαξ από το στόματος λαμβάνόμενη δόση ραδιοσημασμένης φεντρατινιμίνης, η αποβολή έλαβε κύριο κυρίως μέσω του μεταβολισμού με το 77% περίπου της ραδιενέργειας να αποκρίνεται στα κόπρανα και μόνο το 5% περίπου να απεκκρίνεται στα ούρα. Η ορμειώδη γωνιακή ουσία ήταν το κύριο απεκκρινόμενο συστατικό, το οποίο αντιστοιχούσε κατά μέσο όρο σε περίπου 23% και 3% της δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης χαρακτηρίζεται από διαφορική κατανομή με αποελασματοτικό χρόνο ημίσειας ζωής 41 ωρών, τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 114 ωρών και φανόμενη κλάση (CL/F) (%CV) 13 l/ώρα (51%) σε ασθενείς με μυελοδυσπλασία. **Ειδική πληθυσμιακή ηλικιακή, σεξουακτική, βάρους, φύλου και φυλής** Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των θθροιστικών δεδομένων από 452 ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης όσον αφορά την ηλικία (ανάλυση που συμπεριελάβε 170 ασθενείς με ηλικία 65-74 ετών, 54 ασθενείς με ηλικία 75-84 ετών και 4 ασθενείς με ηλικία 85+ ετών), το σεξουακτικό βάρους (60 έως 135 kg), το φύλο (ανάλυση που συμπεριελάβε 249 άνδρες και 203 γυναίκες) και τη φυλή (ανάλυση που συμπεριελάβε 399 λευκούς ασθενείς, 7 μαύρους ασθενείς, 44 Ασιάτες ασθενείς και 2 ασθενείς άλλης καταγωγής). **Νεφρική δυσλειτουργία** Μετά από μία εφάπαξ δόση 300 mg φεντρατινιμίνης, η AUC₀₋₂₄ της φεντρατινιμίνης αυξήθηκε κατά 1,5 φορές στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 30 ml/min έως 59 ml/min κατά C-G) και 1,9 φορές στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15 ml/min έως 29 ml/min κατά C-G), σε σύγκριση με εκείνη στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr ≥ 90 ml/min κατά C-G). Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των θθροιστικών

δεδομένων 452 ασθενών, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης σε σχέση με την ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως 60 ≤CLcr <90 ml/min). **Ηπατική δυσλειτουργία** Η ασφαλεία και η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ από στόματος δόσης φεντρατινιμίνης των 300 mg αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των θθροιστικών δεδομένων 452 ασθενών, δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης σε σχέση με την ήπια (η οποία ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε αύξηση της AST, n=115) ή μέτρια (η οποία ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST, n=107) ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της φεντρατινιμίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφαλεία** Η φεντρατινιμίνη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και αναπαραγωγικής τοξικότητας και σε μία μελέτη καρδιολογικής. Η φεντρατινιμίνη δεν ήταν γονοτοξική ούτε καρδιολογική στο μοντέλο διαγονιδιακού ποντικού Tg,rsH2 6 μηνών. Προκλινικές μελέτες έδειξαν δεδομένα ότι σε κλινικά σχετικές δόσεις, η φεντρατινιμίνη δεν αναπλάθει τη μεταφορά θειαμίνης στον γαστρεντερικό σωλήνα ή τον εγκέφαλο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως και 9 μηνών, σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους, οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν υποπλάσια του μυελού των οστών, υπερτροφία, νέκρωση και υπερπλασία του κοιλιακού πόρου, λεμφοειδή σπυρίδα/εξήληψη, νεφρική σωληναριακή εκφύλιση/νέκρωση, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, εκφύλιση/νέκρωση του σκελετικού και του καρδιακού μυός, ιστοκυτταρική διήθηση του πνεύμονα και στοιχεία ανοσοκατασταλής, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας ή/και των αποστημάτων. Οι υψηλότερες εκδόσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων συσχετίστηκαν με σημαντική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας, και ήταν χαμηλότερες από τις σχετικές εκδόσεις στο πλάσμα σε ασθενείς στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 400 mg, το οποίο υποδηλώνει ότι οι άνθρωποι είναι λιγότερο ευαίσθητοι από τα προκλινικά είδη στις τοξικότητες της φεντρατινιμίνης. Κλινικά σχετικές εκδόσεις σε επιτεύχθηκαν στο είδη που χρησιμοποιήθηκαν στις τοξικολογικές μελέτες. Ειδικώς, οι μελέτες αυτές έδειξαν περιορισμένη όξια δόση αφορά την παραγωγή κλινικά σχετικών δεδομένων για την ασφαλεία της φεντρατινιμίνης. **Γνωστόματα και πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη** Η φεντρατινιμίνη δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους του σεξουακτικού κύκλου, στην απόδοση ζυγαρώματος, στη γονιμότητα, στο ποσοστό κύησης ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους. Η έκθεση (AUC) ήταν περίπου 0,10 έως 0,13 φορές επί την κλινική έκθεση στην αντιστοιχόμενη δόση των 400 mg άνω ημερησίως. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, σε εκδόσεις περίπου ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο, η φεντρατινιμίνη προκάλεσε οστεοπενία, ολιγοσπερμία και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε αρσενικούς σκύλους (βλ. παράγραφο 4.6). **Εμβρυϊκή ανάπτυξη** Η φεντρατινιμίνη που χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίων κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (ήμερες κύησης 6 έως 17) συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μετά την εμφύτευση, του χαμηλότερου εμβρυϊκού ομαστικού βάρους και των σκελετικών μεταβολών. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε αρουραίους σε περίπου 0,1 φορές επί την κλινική έκθεση στην αντιστοιχόμενη ημερησία δόση των 400 mg/ήμερα για τον άνθρωπο. Στα κομμάτια, η φεντρατινιμίνη δεν προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα στο υψηλότερο επίπεδο δόσης που δοκιμάστηκε (έκθεση περίπου 0,08 φορές επί την κλινική έκθεση στην αντιστοιχόμενη ημερησία δόση για τον άνθρωπο). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** **6.1 Κατάλογος εκδόσεων** [περιλαμβάνεται χωριστά] Περιλαμβάνει μικροκρυσταλλική κηλητήρη [περιέχει μικροκρυσταλλική κηλητήρη (E646) και άνδρο κολλοειδές πυριτίου (E551)]. Νάτριο στεπυλοφυμαρικό **Κέλυτρος κηλητήρη** Ζελατίνη (E641), Τισταίνιο διοξειδίου (E171), Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) **Μελάνι επίπτωσης** Κάμμετα λάκκος (E904), Τισταίνιο διοξειδίου (E171), Προπιλενογλυκόλη (E1520) **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια Ζωής** 4 χρόνια. **6.4 Ισοδύναμες προφάσεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Διαπρέπει τη φύλαξη κατά κλάση για να προστατευτεί από την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Φύλαξη από πολυσυνοπτικό υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κύριο ασφαλείας για παιδιά, κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο και σφράγιση θερμικής επαγωγής. Κάθε φύλαξη περιέχει 120 σκληρό κομμάτι και είναι συσκευασμένη σε κουτί από χαρτόνι. **6.6 Ισχυρότερες προφάσεις απόρριψης** Κάθε χρησιμοποιούμενο προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό για ασφαλή απόρριψη σύμφωνα με τη κατά τόπους ισχύουσα σχετική διάταξη. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Bristol-Myers Squibb Pharma EBG, Piazza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Ιρλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/20/1514/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 8 Φεβρουαρίου 2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΘΡΩΠΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 10/2021 Αετιολογία πληροφοριών για τον παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ ΜΕ ΜΙΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΜΛ ΜΕΣΑ
ΑΠΟ ΕΝΑ ΑΛΛΟ ΠΡΙΣΜΑ

Βιβλιογραφία: 1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Opureg, Ιούnius 2021 2. Wei AH, Dohner H, Pocock C et al Oral Azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. NEJM 2020;383:2526-2537

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

**ΤΟ ONUREG ΔΙΑΤΙΘΕΤΑΙ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ
ΕΙΔΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

Λιανική Τιμή

Ελλάδα: Opureg 300/200mg BTx7

Κύπρος: Opureg 300/200mg BTx7

7.075,81 €

7.111,52 €

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

 **Bristol Myers Squibb**[™]

Bristol-Myers Squibb A.E.
Αττικής 49-53 & Προποντιδός 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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ουιτεγ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Ουιτεγ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ουιτεγ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αζιθρομυκίνης. Έκδοσο με γλυκόζη δραστική Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3,61 mg λακτόζης (ως μονοδριβική λακτόζη). Ουιτεγ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αζιθρομυκίνης. Έκδοσο με γλυκόζη δραστική Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5,62 mg λακτόζης (ως μονοδριβική λακτόζη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία). Ουιτεγ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ροζ, ωοειδές, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο, 17,0 x 7,6 mm, με χαραγμένο το «200» στη μία πλευρά και το «01N» στην άλλη. Ουιτεγ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κασί, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 19,0 x 9,0 mm, με χαραγμένο το «300» στη μία πλευρά και το «01N» στην άλλη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Ουιτεγ ενδείκνυται ως θεραπεία πρόληψης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (OML) που πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με στελή μυελογενική ανάκαμψη (CR) έπειτα από θεραπεία έφευδο με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης και οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επέλεξαν να μην προχωρήσουν, σε μεταμόσχευση αβλαβών αιματοποιητικών κυττάρων (MABK). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με Ουιτεγ θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν 300 mg αντεμετικό 30 λεπτά πριν από κάθε δόση του Ουιτεγ. Η προφυλακτική ενταξιακή αγωγή μπορεί να παραλειφθεί μετά τους 2 κύκλους, εάν δεν δια παραρτησθεί ναυτία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg αζιθρομυκίνης από στόματος μία φορά την ημέρα. Κάθε επαναλαμβανόμενος κύκλος αποτελείται από μία περίοδο θεραπείας 14 ημερών ακολουθούμενη από μία περίοδο 14 ημερών χωρίς θεραπεία (κύκλος θεραπείας 28 ημερών). Η θεραπεία με Ουιτεγ θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου να μην παρατηρούνται βλάβες πάνω από 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελοειδή των οστών ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. τις οδηγίες τροποποίησης του δοσολογικού προγράμματος για υποστήριξη της νόσου). Το Ουιτεγ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με εντάμια αζιθρομυκίνη λόγω των διαφορών ως προς την έκθεση, τη δόση και το πρόγραμμα θεραπείας. Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να επεκταθούν την αντοχή του φαρμακευτικού προϊόντος τη δόση και την από χορήγησης. **Εξαρτησικές εξετάσεις** Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος. Συνιστάται επίσης παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 2 πρώτους κύκλους (56 ημέρες), κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους επόμενους 2 κύκλους μετά από προσαρμογή της δόσης, και εφάπαξ μηνιαία, πριν από την έναρξη των επόμενων κύκλων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). **Τροποποιήσεις του δοσολογικού προγράμματος λόγω υποστήριξης της OML** Σε περίπτωση υποστήριξης της νόσου, με βλάβες 5% έως 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελοειδή των οστών, θα πρέπει, σε συνδυασμό με κλινική αξιολόγηση, να εξεταστεί το ενδεχόμενο επέκτασης του δοσολογικού προγράμματος από τις 14 στις 21 ημέρες επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 28 ημερών, η χορήγηση δόσης δεν θα πρέπει να υπερβεί τις 21 ημέρες. Το Ουιτεγ θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν παρατηρηθούν βλάβες άνω του 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελοειδή των οστών ή εάν το κριτήριο σκόνη ο ιατρού. **Προσαρμογή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών** Συνιστάται η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών τροποποίησης της δόσης λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με το κλινικό και εργαστηριακό εύρημα (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Προσαρμογές της δόσης λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Κριτήρια*	Συνιστώμενη ενέργεια
Ουδετεροπενία Βαθμό 4 ή Ουδετεροπενία Βαθμό 3 με πυρετό	<p>Πρώτη ενδεικνύση</p> <ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ. Συνιστάται τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μολύς τα ουδετερόφιλα επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως παράγοντα διάγερσης αιμοκυττάρων των κοκκοκυττάρων (G-CSF), όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). <p>Επιδείκνυται σε 2 δευτερογενείς κύκλους</p> <ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ. Συνιστάται τον κύκλο θεραπείας σε μειωμένη δόση 200 mg μολύς τα ουδετερόφιλα επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. Εάν ο ασθενής ανυπόκειται να παρουσιάσει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Ουιτεγ. Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως G-CSF, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).
Θρομβοπενία Βαθμό 4 ή θρομβοπενία Βαθμό 3 με αιμορραγία	<p>Πρώτη ενδεικνύση</p> <ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ. Συνιστάται τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μολύς τα αιμοπετάλια επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. <p>Επιδείκνυται σε 2 δευτερογενείς κύκλους</p> <ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ. Συνιστάται τον κύκλο θεραπείας σε μειωμένη δόση 200 mg μολύς τα αιμοπετάλια επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. Εάν ο ασθενής ανυπόκειται να παρουσιάσει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Ουιτεγ.

Κριτήρια*	Συνιστώμενη ενέργεια
Ναυτία, έμετος ή διάρροια Βαθμό 3 ή μεγαλύτερο	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ. Συνιστάτε τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μολύς η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο. Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως συμπτωματική αγωγή, και αντιμετωπίστε τη διάρροια κατά την έναρξη των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν το σύμπτωμα επιστρέφεται, διακόψτε προσωρινά τη δόση μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο και μειώστε τη δόση στο 200 mg. Εάν ο ασθενής ανυπόκειται να παρουσιάσει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Ουιτεγ.
Άλλα μη αιματολογικά συμπτώματα Βαθμό 3 ή μεγαλύτερο	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ και παράξτε καίρια υποστηρίξη σύμφωνα με τις τοπικές συνιστώσες. Συνιστάται τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μολύς η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο. Εάν η τοξικότητα επιστρέφεται, διακόψτε προσωρινά το Ουιτεγ μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο και μειώστε τη δόση στο 200 mg. Εάν ο ασθενής ανυπόκειται να παρουσιάσει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Ουιτεγ.

* Ο Βαθμός 1 είναι ήπια τοξικότητα, ο Βαθμός 2 μέτρια, ο Βαθμός 3 σοβαρή και ο Βαθμός 4 απειλητική για τη ζωή. Οι βαθμοί τοξικότητας αντιστοιχούν στην έκδοση 4.3 των Συνόλων Κριτηρίων Ορθολογίας για Αντιβιοχημεία Συμμάτων του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI-CTCAE έκδ. 4.3).

Παράλογη ή καθυστερημένη των δόσεων Εάν μία δόση του Ουιτεγ παραλειφθεί ή δεν λαμβάνει τη συνήθη ώρα, η δόση θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Κατόπιν, η επόμενη προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα, την επόμενη ημέρα. Δεν πρέπει να ληφθούν δύο δόσεις την ίδια ημέρα. Εάν μία δόση αποβληθεί με έμετο, δεν πρέπει να ληφθεί άλλη δόση την ίδια ημέρα. Αντίθετα, η χορήγηση της δόσης πρέπει να γίνει την επόμενη ημέρα, στη συνήθη ώρα. **Ειδικά πληθυσμιακά ήλικιασμένα ασθενείς** Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική διαλυτικότητα** Το Ουιτεγ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική διαλυτικότητα χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). **Ηπατική διαλυτικότητα** Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική διαλυτικότητα (ελαφύς κολοκυθική (BIL) < το αντίστοιχο όριο του φυσιολογικού εύρους [ULN] και ασταθική αμνοτερραπύραση [AST] > ULN ή BIL 1 έως 1,5 x ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) (βλ. παράγραφο 5.2). **Οι ασθενείς με μέτρια (BIL > 1,5 έως 3 x ULN) και σοβαρή ηπατική διαλυτικότητα (BIL > 3 x ULN) θα πρέπει να παρακολουθούνται** πιο συχνά για ανεπιθύμητες ενέργειες και να γίνεται η κατάλληλη προσαρμογή της δόσης (βλ. Πίνακα 1). **Παιδιατρικά πληθυσμιακά** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Ουιτεγ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Ουιτεγ προορίζεται για από στόματος χρήση. Το Ουιτεγ μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, δεν πρέπει να μασάται, να θραμματίζονται, να διαλύονται ή να μασούνται (βλ. παράγραφο 6.6). **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοσα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **Θηλασμός** (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Αιματολογική τοξικότητα** Η θεραπεία με Ουιτεγ μπορεί να συνεχιστεί με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και εμπίεση ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8 για σε συνιστώσες). Για την αντιμετώπιση των αιματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να καταστεί απαραίτητη η προσεκτική διακολή, η μείωση ή η οριστική διακοπή του Ουιτεγ. Στους ασθενείς θα πρέπει δίδεται η οδηγία να αναφέρουν άμεσα την εμφάνιση τμημάτων υποσώλιου. Στους ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τον πρώτο σημείο ή συμπτώματα αιμορραγίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιβιοτικά ή/και αντιπηκτικά για την αντιμετώπιση κοίτης/πυρετού, και G-CSF να μην ουδετεροπενία, με δόση το σωματικό χαρακτηριστικό του ασθενούς, την ανταπόκριση στη θεραπεία και σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1). **Αρτηριακή τοξικότητα** Οι γαστροπνευμονικές τοξικότητες ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Ουιτεγ (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιεμετική αγωγή για τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας με το Ουιτεγ (βλ. παράγραφο 4.2). Η διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα κατά την έναρξη των συμπτωμάτων. Για την αντιμετώπιση των γαστροπνευμονικών τοξικοτήτων μπορεί να καταστεί απαραίτητη η προσωρινή διακοπή, η μείωση ή η οριστική διακοπή του Ουιτεγ (βλ. παράγραφο 4.2). **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντοχή στην ανδρεία και γυναικεία** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6). **Διασύνθεση στο λακτόζη** Το δισκίο Ουιτεγ περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτοσίνη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσανεξία στην γλυκόζη-γαλακτόζη δεν θα πρέπει να πάρουν από το φαρμακευτικό προϊόν. **Εξαρτησικές εξετάσεις** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νιτρώτη (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιωδώς θεωρείται «ελεύθερο νιτρώτη». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες φαρμακοκινετικής αλληλεπιδράσεων με την οξικωδίνη. Σε περίπτωση συγχρήγησης με άλλους αντισπασμωδικούς παράγοντες, συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανταγωνιστικής θρομβολυτικής ή ανεργιστικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να εξαρτώνται από τη δόση, την αλληλεπίδραση και το πρόγραμμα χορήγησης. Η έκθεση στο Ουιτεγ επηρεάζεται ελαφρώς κατά τη συγχρήγηση με αναστολέα της σπασίας πρωτονίων (ομεπραζόλη). Συνιστάται, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης όταν το Ουιτεγ συγχρημαίνεται με αναστολέα της σπασίας πρωτονίων ή με άλλους τροποποιητές του pH. Μία μελέτη *in vitro* για τον αζιθρομυκίνη με τμήματα ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι η αζιθρομυκίνη μεταβολίστηκε από τις κομορφές του κυπτοκυττάρου P450 (CYP). Συνιστάται οι αλληλεπιδράσεις με επαγωγείς ή αναστολέα του CYP θεωρούνται πιθανές (βλ. παράγραφο 5.2). **Κλινικά**

σημαντική αναταλκική ή επαναγωγική επίδραση της οξζαζινδίνης στον μεταβολισμό των υποσηπτικών του κυτταρώματος P450 δεν είναι πιθανές (βλ. παράγραφος 5.2). Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το Onureg συγχρησιμοποιείται με υποσηπτικά της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρβόνο του μαστού (BCRP), των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) OAT1 και OAT3, των πολυπεπτιδίων μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OATP) OATP1 και OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) OCT2. Η οξζαζινδίνη δεν είναι υπόδημα της P-gp, συνεπώς δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με τους επαγωγείς ή τους ανασταλείτες της P-gp. **4.6 Γυναίκες, κύηση και γαλουκία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άλλους και γυναίκες Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Στους άνδρες θα πρέπει να συνιστάται να μην κάνουν ποτέ ενδομήτριο θηλασμό και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφους 4.4 και 5.3). Κύηση Δεν διαπιστώνεται επαρκής δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Onureg σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ποντίκια και αρσενικούς κότες έδειξαν αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφος 5.3). Ο συνδυαστικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το Onureg δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο), καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Τα πλοκοκκώματα της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται ξεχωριστά για κάθε έμφυτος περίπλοκος έναντι του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Εάν μία ασθενής ή μία σύζυγος άνδρα ασθενούς μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onureg, η/ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Βρεθισμός Δεν είναι γνωστό εάν η οξζαζινδίνη ή η μεταβολίτη της απορροφώνται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των δυνητικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το βρέφος, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onureg (βλ. παράγραφος 4.3). Συμπτώματα Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της οξζαζινδίνης στη γονιμότητα. Σε ζώα, έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες επιδράσεις της οξζαζινδίνης στη γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφος 5.3). Στους ασθενείς που επιθυμούν να κάνουν παιδιά θα πρέπει να συνιστάται να αναζητούν συμβουλές σχετικά με την αναπαραγωγή και να επιδιώξουν την κρουσματοποίηση υψηλής απόδοσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Onureg. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Onureg έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κίνδυνος με τη χρήση του Onureg. Συνιστάται συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Παράρτημα του προφίλ ασφαλείας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία (64,8%), έμετος (59,7%), διάρροια (50,4%), ουδετεροπενία (44,5%), κόπωση/εξασθένιση (44,1%), δερματοπάθεια (38,6%), βρογχίτιδα (33,5%), κοιλιακό άλγος (21,8%), λοιμώδη του αναπνευστικού συστήματος (17%), αρθραλγία (13,6%), μειωμένη όρεξη (12,7%), εμπίεση ουδετεροπενία (11,9%), οσφυαλγία (11,9%), λευκοπενία (10,6%), πόνος στο άκρο (10,6%) και πνευμονία (10,2%). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 16,1% των ασθενών που έλαβαν Onureg. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εμπίεση ουδετεροπενία (6,8%) και πνευμονία (5,1%). Στο 6,8% των ασθενών σημειώθηκε ορατική διακοπή του Onureg λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε ορατική διακοπή είναι ναυτία (2,1%), διάρροια (1,7%) και έμετος (1,3%). Στο 36,4% των ασθενών που έλαβαν Onureg σημειώθηκαν προσωρινές διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης περιλαμβάνουν ουδετεροπενία (19,9%), βρογχίτιδα (8,5%), ναυτία (5,5%), διάρροια (4,2%), έμετος (3,8%), πνευμονία (3,4%), λευκοπενία (2,5%), εμπίεση ουδετεροπενία (2,1%) και κοιλιακό άλγος (2,1%). Στο 14% των ασθενών που έλαβαν Onureg σημειώθηκαν μείωσεις της δόσης λόγω μιας περιόδου ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε μείωση της δόσης περιλαμβάνουν ουδετεροπενία (5,5%), διάρροια (3,4%), βρογχίτιδα (1,7%) και ναυτία (1,7%). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι κατηγορίες συνδυασ των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρονται στη βασική μελέτη Φάσης 3 με το Onureg. Συνολικά 236 ασθενείς έλαβαν Onureg. Η διάρκεια διαρκείας της θεραπείας ήταν 11,6 μήνες (έσρος: 0,5 έως 74,3 μήνες) για το σκέλος του Onureg. Οι συνδυαστικές σοβαρότητες ως: πολύ σπάνιες (< 1/10), σπάνιες (< 1/100 έως < 1/10), όχι σπάνιες (< 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συνδυαστικής εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συνδυαστική που παρατηρήθηκε.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στην OMA σε ασθενείς που λάμβαναν Θεραπεία ενστάξεως με Onureg

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα όλων των βαθμών*
Λοιμώξεις και παροξυσμικές	Πολύ συχνές Πνευμονία ¹ , λοιμώδη του αναπνευστικού συστήματος ² Συχνές Γρίπη, ουρολοίμωξη ³ , βρογχίτιδα, μυϊκός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Ουδετεροπενία, θρομβοπενία ⁴ , εμπίεση ουδετεροπενία ⁵ , λευκοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Άγχος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ⁶
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος στο άκρο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση/εξασθένιση ⁷
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Ψωρισμό βάρος μειωμένο

*Όλες οι ΑΕ με τουλάχιστον το 5,0% των ασθενών στο σκέλος του Onureg και τουλάχιστον 2,0% υψηλότερη συνδυαστική σε σχέση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου.

¹ Οι αρσενικοί ασθενείς έλαβαν περιλαμβανόμενα πνευμονία, βροχοπνευμονική ασπεργίλλωση, λοιμώδη του πνεύμονα,

πνευμονία από Ρευματογόνους μύκητες, άτυπη πνευμονία, βακτηριακή πνευμονία και πνευμονία από μύκητες.
² Οι αρσενικοί ασθενείς έλαβαν περιλαμβανόμενα λοιμώδη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώδη του αναπνευστικού συστήματος και λογινη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.

³ Οι αρσενικοί ασθενείς έλαβαν περιλαμβανόμενα ουρολοίμωξη, βακτηριακή ουρολοίμωξη, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο και κυστίτιδα.

⁴ Οι αρσενικοί ασθενείς έλαβαν περιλαμβανόμενα κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία και γαστρεντερικό άλγος.

⁵ Οι αρσενικοί ασθενείς έλαβαν περιλαμβανόμενα κόπωση και εξασθένιση.

⁶ Αναπνευστικές ενέργειες μεταξύ των οποίων τουλάχιστον μία θεωρήθηκε απειλητική για τη ζωή (εάν η έκθεση της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν ο θάνατος, τότε περιλαμβάνεται στις περιπτώσεις θανάτου).

Παράρτημα του προφίλ ασφαλείας ενστάξεως Αμοξικιλίνης τοξικότητα Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Onureg ήταν νέα ή επανεμφανισμένη, Βαθμύ 3 ή μεγαλύτερο, ουδετεροπενία (61,1%), βρογχίτιδα (22,5%) ή εμπίεση ουδετεροπενία (11,4%). Η πρώτη εκδήλωση ουδετεροπενίας, βρογχίτιδας ή εμπίεση ουδετεροπενίας βαθμύ 3 ή 4 παρουσιάστηκε εντός των 2 πρώτων κύκλων στο 19,9%, το 10,6% και το 1,7%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onureg. Για καθολόγηση όσον αφορά την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση, βλ. παράγραφο 4.2. Γαστρεντρική τοξικότητα Οι γαστρεντρικές τοξικότητες ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Onureg. Σε ασθενείς που έλαβαν Onureg αναφέρθηκαν ναυτία (64,8%), έμετος (59,7%) και διάρροια (50,4%). Διάρροια βαθμύ 3 ή μεγαλύτερο παρουσιάστηκε στο 5,1% των ασθενών και έμετος και ναυτία βαθμύ 3 ή μεγαλύτερο παρουσιάστηκαν στο 3,0% και 2,5%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onureg. Η πρώτη εκδήλωση ναυτίας, έμετος ή διάρροιας βαθμύ 3 ή 4 παρουσιάστηκε εντός των 2 πρώτων κύκλων στο 1,7%, το 3,0% και το 1,3%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onureg. Για καθολόγηση όσον αφορά την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση, βλ. παράγραφο 4.2. Αναφορά πιθανολογούμενων περιπτώσεων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η αυξημένη παρακολούθηση της κατάστασης ασθενών-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος ζήτηται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα, Τηλ + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ +357 22608407, Φαξ + 357 22608469, Ιστοσελίδα: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερσοβαλμία Σε περίπτωση υπερσοβαλμίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με τη κατάλληλη εξειδίκευση άμεσης και θα πρέπει να του παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία, όπως κρίνεται απαραίτητο, σύμφωνα με τις τοπικές συνθήκες. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερσοβαλμία με Onureg. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Αντινεοπλασματικό παράγωγο, αντιεπιταξιακό, ονολόγο πυριμαΐνης, κωδικός ATC: L01BC07. Μηχανισμός δράσης Η οξζαζινδίνη είναι αναστάτης των μεθυλοτρανσφερασών του DNA και παράγοντας επενεργητικής προνοπίας. Μετά την προώθηση της από το κύτταρο και τον ενζυμικό μετασχηματισμό της σε τριφθοροπυριμιδικό, η οξζαζινδίνη ενσωματώνεται στο DNA και το RNA. Η ενσωμάτωση της οξζαζινδίνης στο DNA των κυττάρων της OMA προνοπίας της επηρεάζει οξείες μείωση της αναστολής των μεθυλοτρανσφερασών του DNA και της μείωσης της μεθυλίωσης του DNA. Αυτό οδηγεί σε μεταβολή της γενετικής έκφρασης συμπεριλαμβανομένων της επίστησης γονιδίων που ρυθμίζουν την καταστολή των όγκων, τα μονοπάτια σηματοδότησης της ανοσολογικής απόκρισης, τον κυτταρικό κύκλο και την κυτταρική διαφοροποίηση. Η ενσωμάτωση της οξζαζινδίνης στο RNA των κυττάρων της OMA αναστέλλει τη μεθυλοτρανσφεράση του RNA, μείωση τη μεθυλίωση του RNA, μείωση τη σταθερότητα του RNA και μείωση τη σύνθεση πρωτεϊνών. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Onureg μελετήθηκαν σε μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, την QUAZAR AML-001 (JC-486-AML-001) με διπλά τυφλά, τυκαιοποιημένο σχεδιασμό παράλληλων ομάδων, η οποία αξιολογήθηκε το Onureg έναντι του εικονικού φαρμάκου ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με OMA. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με de novo OMA, OMA δευτεροπαθή από προηγούμενη διάγνωση μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) ή πρόωγα μυελοκαρκινώματα λευκοκυττάρων (MCMML). Οι ασθενείς ήταν ηλικίας > 55 ετών και είχαν επίλυση την πρώτη πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ασπύ αμολογική ανάκαμψη (CR) εντός 4 μηνών (+/- 7 ημέρες) μετά από εντατική χημειοθεραπεία εφόσον με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης. Οι ασθενείς δεν ήταν επιλέξιμοι για MAAK κατά τη στιγμή της τυκαιοποίησης, και οι αυτούς περιλαμβανόμενοι και ασθενείς που δεν είχαν δώσει μοσχεύματα ή είχαν επιλέξει να μην μοσχευτούν σε MAAK. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη θεραπείας έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία όπως κρίθηκε απαραίτητο από τον τριπλήτυπο. Η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα περιλάμβανε, ενδοκρινική φροντίδα με μεταγγιζόμενους αιμοσφαιρίνες (RBC), μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια, χρήση παράγοντα διάλυσης της θρομβολυσίνης, αντιβιοτική, αντι-ιική ή/και αντιμυκητιασική αγωγή, G-CSF, αντιμετατική αγωγή και διατροφική υποστήριξη. Στους ασθενείς που πέτυχαν CR/CRi μετά την ολοκλήρωση της εντατικής θεραπείας εφόσον με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης χορηγήθηκε Onureg 300 mg (n = 236) ή εικονικό φάρμακο (n = 233) μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 1 έως 14 κάθε κύκλου 28 ημερών. Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου (βάθμους 5% έως 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών), το δοσολογικό πρόγραμμα παρατηρήθηκε στις 21 ημέρες των επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών, κατά την κρίση του ιατρού. Η θεραπεία συνεχιζόταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου (δηλαδή όταν παρατηρήσουν βλάστηση πάνω από 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών) ή μη αποδοτική τοξικότητα. Μετάθι του σκέλους Θεραπείας του Onureg και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου τυκαιοποιημένη συνολικά 472 ασθενείς με αναλογία 1:1. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου για τον πληθυσμό ασθενών με OMA ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκέλων θεραπείας όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η διάρκεια διαρκείας της θεραπείας ήταν 11,6 μήνες (έσρος: 0,5 έως 74,3 μήνες) για το σκέλος του Onureg έναντι 5,7 μηνών (έσρος: 0,7 έως 68,5 μήνες) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Σε συνολικά 51 ασθενείς (21%) που έλαβαν Onureg και 40 ασθενείς (17%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, το δοσολογικό πρόγραμμα επεκτάθηκε στα 300 mg ημερησίως για 21 ημέρες λόγω υποτροπής της νόσου OMA. Από τους 469 ασθενείς στη μελέτη Φάσης 3 που έλαβαν θεραπεία, το 61% (285/469) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 11% (51/469) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Onureg μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών.

Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο κατά την έναρξη της μελέτης CC-484-AML-001

Παράμετρος	Οπυρεγ (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Ηλικία (έτη)		
Μέση ηλικία (ελάχιστο, μέγ.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Ηλικιακή κατηγορία, n (%)		
< 65 ετών	46 (27,7)	48 (29,1)
> 65 ετών έως < 75 ετών	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 ετών	28 (11,8)	24 (10,3)
Φύλο, n (%)		
Ανδρες	118 (49,6)	127 (54,3)
Γυναίκες	120 (50,4)	107 (45,7)
Φυλή, n (%)		
Λευκή	216 (90,8)	197 (84,2)
Μούρα ή Αφροαμερικανική	2 (0,8)	6 (2,6)
Ασιάτες	6 (2,5)	20 (8,5)
Άλλο	12 (5,0)	11 (4,7)
Η πληροφορία δεν έχει συλλεχθεί ή αναφερθεί	2 (0,8)	0 (0)
Αιτιολογική κατάσταση κατά ECOG, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	104 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Κατάσταση κυταρογενετικού κινδύνου κατά τη διάγνωση, n (%)		
Ενδιάμεσο κινδύνου ¹	203 (85,3)	203 (86,4)
Υψηλό κινδύνου ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Αρχική ταξινόμηση της ΟΜΛ, n (%)		
ΟΜΛ με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες	39 (16,4)	46 (19,7)
ΟΜΛ με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία	49 (20,6)	42 (17,9)
Μυελογενή νεοπλασμα σχετιζόμενο με θεραπεία	2 (0,8)	0 (0)
ΟΜΛ μη άλλως καθοριζόμενη	148 (62,2)	145 (62,0)
Η πληροφορία δεν υπάρχει	0 (0)	1 (0,4)
Τύπος της ΟΜΛ, n (%)		
Πρωτοπαθής (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Δευτεροπαθής	25 (10,5)	18 (7,7)
Κατάσταση MRD κατά την ταυτοποίηση³, n (%)		
Αρνητική	133 (55,9)	111 (47,4)
Θετική	103 (43,3)	116 (49,6)
Η πληροφορία δεν υπάρχει	2 (0,8)	7 (3,0)

ΟΜΛ = Όξια μυελογενής λευχαιμία, ΜΔΣ = Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ΧΜΜΑ = Χρόνια μυελομονοκλωνική λευχαιμία, ECOG = Διεθνή ογκολογική ομάδα των ανατολικών πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group), CR = Μορφολογική πλήρης ύφεση, CRi = Μορφολογικό CR με απλή αιματολογική ανάκαμψη.

¹ Δε ενδιάμεσο κινδύνου ορίστηκε η φυσιολογική κυταρογενετική (-8, 10, 11) ή άλλη εσπεροδωρίστη μετάθεση.
² Δε υψηλό κινδύνου ορίστηκε ο σύνθετος καρύοτυπος (≥ 3 αναμεταλλάξεις: -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 - μη t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9) ή t(9;22)). Πληθ ενδιάμεσο και υψηλό κινδύνου: Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής στην ογκολογία για την ΟΜΛ, του εθνικού γενικού αντικαρκινικού δικτύου των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network).
³ Η κατάσταση ελάττωσης υπολειμματικής νόσου (MRD) στον μυελό των οστών μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης με δοκιμασία κυταρομετρίας ροής σε επίπεδο ευαισθησίας 0,1%.
 Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σταθεροποίησης μετά από τη θεραπεία εφόδου, τόσο στο σκέλος θεραπείας του Οπυρεγ (78%) όσο και στο σκέλος θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (82%). Πάνω από το 90% αυτών των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας έλαβαν 1 ή 2 κύκλους θεραπείας σταθεροποίησης μετά από τη θεραπεία εφόδου (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Θεραπεία σταθεροποίησης στη μελέτη CC-484-AML-001

Παράμετρος	Οπυρεγ (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Έλαβαν θεραπεία σταθεροποίησης μετά την έξοδο		
Ναι, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Κύκλος, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Κύκλοι, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Κύκλοι, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Όχι, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Κατάσταση CR/CRi κατά την ταυτοποίηση		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Δεν βρέθηκαν σε CR/CRi ⁴ , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Η πληροφορία δεν υπάρχει, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = Πλήρης ύφεση, CRi = Μορφολογικό CR με απλή αιματολογική ανάκαμψη

⁴ Αυτοί οι ασθενείς είχαν κατά την έναρξη: μυελό των οστών με βλάστης κάτω του 5%, απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) < 1 x 10⁹ και αιματοκρίτιο < 100 x 10⁹.

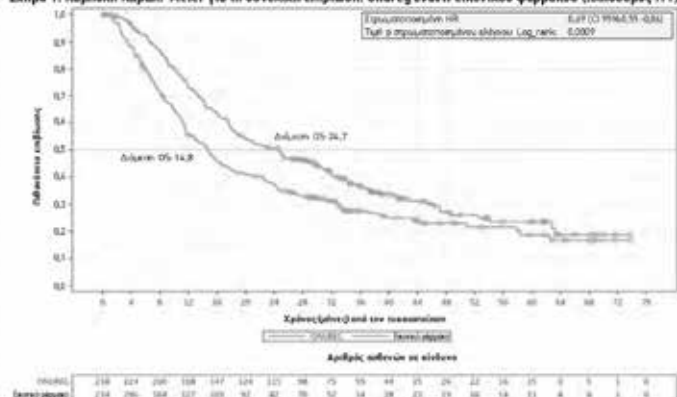
Η αποτελεσματικότητα του Οπυρεγ σε ενήλικες ασθενείς με ΟΜΛ τεκμηριώθηκε με βάση τη συνολική επίβιωση (OS) και την επίβιωση χωρίς υποτροπή (RFS). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη CC-484-AML-001 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (ITT))

Καταληκτικό σημείο	Οπυρεγ (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Συνολική επίβιωση		
Εμφάνιση OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Διάρκεια OS, μήνες (CI 95%)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Ανάλυση κινδύνου (CI 95%)	0,69 (0,55, 0,86)	
Τυπ. p	0,0009	
Επίβιωση χωρίς υποτροπή		
Εμφάνιση, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Διάρκεια RFS, μήνες (CI 95%)	10,2 (7,9, 12,9)	4,9 (4,6, 6,4)
Ανάλυση κινδύνου (CI 95%)	0,65 (0,52, 0,81)	
Τυπ. p	0,0001	
Χρόνος έως την υποτροπή		
Ασθενείς με υποτροπή, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Διάρκεια χρόνος έως την υποτροπή, μήνες (CI 95%)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Χρόνος έως την οριστική διακοπή της θεραπείας		
Διακοπή της θεραπείας, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Διάρκεια χρόνος έως την οριστική διακοπή της θεραπείας, μήνες (CI 95%)	11,6 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Οριστική διακοπή της θεραπείας – υποτροπή νόσου, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης
 Οι ανάλυσης προκαθορισμένων υποομάδων για την OS και την RFS έδειξαν σταθερή επίδραση της θεραπείας για το Οπυρεγ μεταξύ της υποομάδας βάσει δημογραφικών χαρακτηριστικών και της υποομάδας βάσει σχετιζόμενων με τη νόσο χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των κυταρογενετικού κινδύνου, του αριθμού των προηγούμενων λεηθέντων κύκλων θεραπείας σταθεροποίησης και της κατάστασης CR/CRi. Οι χαμηλότες Kaplan-Meier δόξινες τα αποτελέσματα για την OS (βλ. Σχήμα 1) και την RFS (βλ. Σχήμα 2).

Σχήμα 1: Χαμηλότερη Kaplan-Meier για τη συνολική επίβιωση: Οπυρεγ έναντι εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός ITT)





CAL/00012/1/10722


CALQUENCE
(ακαλαβρουτινίμητη) καψάκια των 100mg

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.
CALQUENCE CAPS 100MG/CAP ΒΤx60 καψάκια | Λιανική τιμή: 6999,41€.

AstraZeneca 

AstraZeneca A.E.,
Αγησιλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα,
Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195,
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ. 000638901000
www.astrazeneca.gr

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

ΣΤΙΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΤΗΣ ΧΜΛ, ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΣΟΥΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΟΧΗ¹⁻⁶



ΧΜΛ. Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Βιβλιογραφία:

1. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Blood. 2009;114(10):2168-2171.
2. Garg R J, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Blood. 2009;114(20):4361-4368.
3. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et al. Blood. 2010;116(25):5497-5500.
4. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W, et al. Am J Hematol. 2014;89(7):732-742.
5. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, et al. Haematologica. 2010;95(2):232-240.
6. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalala KN, et al. Blood. 2011;117(4):1141-1145

SANDOZ A Novartis
Division

 **ZIEXTENZO**[®]
pegfilgrastim

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

KAK: Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή.
Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο
& μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

Pemetrexed/Ebewe

25mg/ml (BTx1VIALx20ML, BTx 1VIALx4ML, BTx 1VIALx40ML)

KAK: EBEWE Pharma Ges.m.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11,
4866 Unterach am Attersee, Αυστρία

Τρόπος διάθεσης:
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση

Sunitinib/Sandoz
12,5MG / 25,0 MG /50,0MG

KAK: Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana, Σλοβενία

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

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές

Νοσοκομειακές Τιμές:
ZIEXTENZO INJ.S0.PFS 6MG BTx1 PF.SYR 292,09€
PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x20 ml: 430,00€
PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x4 ml: 86,00€
PEMETREXED/EBEWE C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx 1 VIAL x40 ml: 860,01€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 12.5MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER ALU-OPA/ALU/PVC): 590,18€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 25.0 MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER ALU-OPA/ALU/PVC): 1179,66€
SUNITINIB/SANDOZ CAPS 50.0MG/CAP BTx30 CAPS (σε BLISTER ALU-OPA/ALU/PVC): 2356,01€

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

ADV ONCO /April 2022 GR2204078206

SANDOZ A Novartis
Division

KAK: όπως αναφέρονται παραπάνω

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz Division
Φραγκοκκλησίας 7B, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

SANDOZ

A Novartis
Division

Lenalidomide/Sandoz

Bortezomib/Sandoz

Azacitidine/Sandoz

Sandoz/ADV/March 2022 GR2203292871

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.

SANDOZ A Novartis
Division

ΚΑΚ: Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division
Φραγκοκκλησίας 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655

XOSPATA™

gilteritinib 40mg tablets



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

ΚΩΔΙΚΟΣ	BARCODE	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΟΡΦΗ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)	ΕΚ-FACTORY/ΤΙΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ	ΧΩΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ
323440101	2803234401012	XOSPATA F.C.TAB 40MG/ TAB B1x84 δισκία σε blisters (OPA/αλουμινίου/PVC/ αλουμινίου)	GILTERITINIB	16.431,26 €	16.677,73 €	14.995,17 €

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

Περιορισμένη Ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

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

XOS/ADV1/05.2022.XOS_2022_0013_GR

 **astellas**

Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγροιλίου 8-9, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: 210 6189 900, Fax: 216 6008 996
www.astellas.com/gr

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



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται ως εξής: **Ελλάδα:** στη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100) ή μέσω Φαξ (+30 210 6104524). **Κύπρος:** στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ., είτε αποστέλλοντας e-mail (drugsafety@stamatis.com), είτε τηλεφωνικώς (+357 - 22 76 62 76) ή μέσω Φαξ (+357 - 22 257300).

POLIVY 140mg & 30mg

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

Ελλάδα 140mg: NT: 8.721,65 € - **ΛΤ:** 10.487,95 €

Κύπρος 140mg: ΜΑΤ: 11.485,64 €

Ελλάδα 30mg: NT: 1.864,31 € - **ΛΤ:** 2.263,85 €

Κύπρος 30mg: ΜΑΤ: 2.409,16 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



POLIVY[®]
polatuzumab vedotin

Ελλάδα: Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ: 210 6166100, email: hellas.medinfo@roche.com

800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.

τηλ: +357-22 76 62 76