



Σε συνεργασία με:
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ,
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

WEBINAR

«Εγκαιρη διάγνωση
και αντιμετώπιση της
αιματολογικής κακοήθειας
και αμυλοείδωσης»

3 Ιουνίου 2025

Ώρες 17:00-18:15

ΔΩΡΕΑΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Προεδρείο: **Ε. Καστρίτης**

Αιματολογική κακοήθεια
Κ. Γιάννακας

Αμυλοείδωση
Δ. Φωτίου



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:
CONGRESS WORLD

☎ Μιχαήλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα
☎ 210 7210001, 🌐 www.congressworld.gr, ✉ info@congressworld.gr

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΤΙΤΛΟΙ

Γιάννακας Κ.

Ειδικός αιματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ , Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Καστρίτης Ε.

Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α., Θεραπευτική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Φωτίου Δ.

Ειδική αιματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ , Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε θερμά τις Χορηγούς Εταιρίες

abbvie



FARAN

REMISSION

POWERED BY **V**

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

ΟΜΛ

1L

+ HMA

Θεραπεία για ασθενείς
με νεοδιαγνωσθείσα
ΟΜΛ μη κατάλληλους για
εντατική χημειοθεραπεία¹

ΧΛΛ

1L

+ OBINUTUZUMAB

Σταθερή Διάρκεια
Θεραπείας
1 Έτος¹

2L+

+ RITUXIMAB

Σταθερή Διάρκεια
Θεραπείας
2 Έτη¹

3L+

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 p<0,0001) (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 μυελογενής λευχαιμία, ΧΛΛ=χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, HMA=υπομεθυλωτικός παράγοντας.

Βιβλιογραφία: 1. VENCLYXTO® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ), Σεπτέμβριος 2024.

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

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ-ΜΟΡΦΗ-ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx112 (BLIST 4x28) 4861,73
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2) 666,37
VENCLYXTO F.C.TAB 100MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1) 342,61
VENCLYXTO F.C.TAB 10MG/TAB BTx14 (BLIST 7x2) 74,37
VENCLYXTO F.C.TAB 50MG/TAB BTx7 (BLIST 7x1) 180,17

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (€)

4861,73
666,37
342,61
74,37
180,17



Βρείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στις σελίδες που ακολουθούν, ή σκανάρετε το QR code.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

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

abbvie

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg venetoclax. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg venetoclax. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg venetoclax. Για τον πλήρη κατάλογο των ενδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, στρογγυλό, αμφικύριο σχήματος δισκίο διαμέτρου 6 mm, χαρμαγμένο με την ένδειξη V στη μία πλευρά και 10 στην άλλη. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο: Μπεζ, επιμήκης, αμφικύριο σχήματος δισκίο μήκους 14 mm και πλάτους 8 mm, χαρμαγμένο με την ένδειξη V στη μία πλευρά και 50 στην άλλη. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο: Υποκίτρινο, επιμήκης, αμφικύριο σχήματος δισκίο μήκους 17,2 mm και πλάτους 9,5 mm, χαρμαγμένο με την ένδειξη V στη μία πλευρά και 100 στην άλλη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕ ΠΡΟΪΟΝΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Venclyxto σε συνδυασμό με αμινοαλογικούς τοξικούς για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια λευκοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Venclyxto σε συνδυασμό με προυσιμυδίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Το Venclyxto ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΧΛΛ· παρουσία έλλειψης T7p ή μετάλλαξης στο TP53 σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι ή έχουν αποτύχει σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοαμινο του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων ή η απορία έλλειψης T7p ή μετάλλαξης στο TP53 σε ενήλικους ασθενείς, οι οποίοι έχουν αποτύχει δύο σε αναστολέα/μεταβολιστή όσο και σε θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοαμινο του υποδοχέα των B-λεμφοκυττάρων. Το Venclyxto σε συνδυασμό με αντισυμβαλλόμενα παράγοντα ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοπλασματώδη οξεία μυελογενική λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι κατάλληλοι ή έχουν αποτύχει σε θεραπεία με 2,4 δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία με venetoclax πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ένα γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι ασθενείς που έλαβαν venetoclax μπορεί να αναπτύξουν ανώδυνο λίσση όγκου (TLS). Οι πληροφορίες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγράμματος τιτλοποίησης δόσης, της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, θα πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. **Δοσολογία, Χρόνια λευκοκυτταρική λευχαιμία: Πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης:** Η δόση έναρξης είναι 20 mg venetoclax μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως την ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα ασθενείς με ΧΛΛ

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

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου (ογκομείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης TLS. Το venetoclax σε συνδυασμό με αμινοαλογικούς τοξικούς: Το venetoclax χορηγείται για ένα σύνολο 12 κύκλων, κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες: 6 κύκλοι σε συνδυασμό με αμινοαλογικούς τοξικούς, ακολουθούμενοι από 6 κύκλους venetoclax ως μονός παράγοντας. Χορηγείται 100 mg αμινοαλογικού τοξικού την ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενοι από 900 mg το οποίο μπορούν να χορηγηθούν την ημέρα 1 της Ημέρας 2, ξεκινώντας το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax. Η δόση της Ημέρας 1 κάθε επόμενου κύκλου 28 ημερών για ένα σύνολο 6 κύκλων, ξεκινώντας το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων (βλέπε Πίνακα 1) την ημέρα 22 του Κύκλου 1 και συνεχίζεται μέχρι την ημέρα 28 του Κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, η συνιστώμενη δόση venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως από την ημέρα 1 του Κύκλου 3 στις αμινοαλογικούς τοξικούς για την τελευταία δόση του κύκλου 12. **Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax σε συνδυασμό με προυσιμυδίνη:** Η συνιστώμενη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με προυσιμυδίνη είναι 400 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1) για τις λεμφοβλαστικές του σχήματος συνδυασμού. Χορηγείται προυσιμυδίνη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης και έχει λάβει την συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax για 7 ημέρες. Το venetoclax λαμβάνεται για 24 ημέρες από την ημέρα 1 του Κύκλου 1 της χορήγησης της προυσιμυδίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). **Δόση μετά την τιτλοποίηση για το venetoclax ως μονοθεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση του venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μη γίνεται πλέον ανεκτό από τον ασθενή. **Οξεία μυελογενική λευχαιμία:** Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του venetoclax (συμπεριλαμβανομένης της τιτλοποίησης της δόσης) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με ΟΜΛ

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

Η ασκτικότητα πρέπει να χορηγείται σε δόση των 75 mg/m² αμιατικής επιφάνειας (BSA) είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια τις Ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δεσπαρίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 20 mg/m² BSA ενδοφλέβιας τις Ημέρες 1-5 κάθε κύκλου 28 ημερών ξεκινώντας από την ημέρα 1 του Κύκλου 1. Η δοσολογία του venetoclax μπορεί να διοπιστεί, κατά περίπτωση, για τη διαχείριση των αμιατολογικών τοξικών και την αποκατάσταση των αμιατολογικών εξετάσεων (βλέπε Πίνακα 6). Το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υποεπιβαλλόμενο παράγοντα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή την απώτεστη τοξικότητα. **Πρόληψη του ανώδυνο λίσση όγκου (TLS):** Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με venetoclax μπορεί να εμφανίσουν TLS. Για ειδικές λεπτομέρειες σχετικά με τη διαχείριση ανάλογα με την ένδειξη της νόσου πρέπει να ανατρέξετε στην αντίστοιχη παράγραφο παρακάτω. **Χρόνια λευκοκυτταρική λευχαιμία:** Το venetoclax μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο για TLS στην αρχική φάση τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ, ανεξάρτητα από το φορτίο του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Μετά από 6 ή 8 ώρες από την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης, μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που ανδούν με TLS, οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση. Οι ειδικοί, για κάθε ασθενή, παράγοντες όσον αφορά το επίπεδο κινδύνου εμφάνισης TLS θα πρέπει να αξιολογηθούν και θα πρέπει να χορηγείται ενυδάτωση για λίγες προφύλαξης και αντι-υπεροσμωτική αγωγή στους ασθενείς πριν από την πρώτη δόση του venetoclax για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Οι κινδύνους εμφάνισης TLS ποικίλλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της μονοθεραπείας, ιδιαίτερα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl]₂ <80 ml/min) και του φορτίου του όγκου. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί καθώς μειώνεται το φορτίο του όγκου με τη θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.4). Πριν την έναρξη της θεραπείας με venetoclax πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς εκτίμηση του φορτίου του όγκου, που να περιλαμβάνει ακτινολογική αξιολόγηση (π.χ., αξονική τομογραφία). Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των αμιατολογικών εξετάσεων (κόλλο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη) και να διορθώνονται προληπτικά διαταραχές. Ο Πίνακας 3 παρακάτω περιγράφει την προτεινόμενη προφλακτική αγωγή για το TLS και την παρακολούθηση κατά τη θεραπεία με venetoclax, σύμφωνα με τον καθορισμό του φορτίου του όγκου βάσει των δεδομένων κλινικών μελετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον, όλες οι συνιστώμενες των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη κατάλληλης για τον κίνδυνο προφυλακτικής αγωγής και παρακολούθησης στο πλαίσιο είτε περιβαλλόντος σε εξωτερικά ιατρεία είτε νοσοκομειακού περιβάλλοντος.

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

Φορτίο του όγκου	Προφυλακτική αγωγή		Παρακολούθηση αμιατολογικών εξετάσεων ^a
	Ενυδάτωση ^a	Αντι-υπεροσμωτική αγωγή ^a	
Χαμηλό	Όλοι οι λεμφαδένες (LN) <5 cm KAI ALC <25 x10 ⁹ /L	Από το στόμα (1,5-2 L)	Αλλοπουρινόλη
			Εξωτερικά ιατρεία
			• Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες
			• Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση
Μεσαίο	Οποιοσδήποτε λεμφαδένες (LN) 5 cm έως <10 cm KAI ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Από το στόμα (1,5-2 L) και εξεταστέο το ενδογόμενο επιπλέον ενδοφλέβιας χορήγησης	Αλλοπουρινόλη
			Εξωτερικά ιατρεία
			• Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες
			• Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση
			• Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Εξετάστε το ενδογόμενο νοσολέιμα, των ασθενών με CrCl <80 ml/min, Πείτε παρακάτω για την παρακολούθηση σε νοσοκομείο

Υψηλό	Οποιοσδήποτε λεμφαδένες (LN) ≥10 cm KAI ALC ≥25 x10 ⁹ /L KAI οποιοσδήποτε λεμφαδένες (LN) ≥5 cm	Από το στόμα (1,5-2 L) και ενδοφλέβια (150-200 ml/hr όπως γίνεται ανεκτό)	Αλλοπουρινόλη, εξεταστέο το ενδογόμενο χορήγησης ραδιοφάρμακων αν ή την ουρικού οξύ είναι υψηλή κατά την έναρξη	Στο νοσοκομείο
				• Για την πρώτη δόση 20 mg και 50 mg: Πριν από τη δόση, 4, 8, 12 και 24 ώρες
				Εξωτερικά ιατρεία
				• Για επακόλουθες αυξήσεις της δόσης: Πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες, 24 ώρες

ALC = απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων, CrCl = κάθαρση κρεατινίνης, LN = λεμφαδένες.

^aΖητήστε από τους ασθενείς να πίνουν καθημερινά νερό ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης, ειδικότερα πριν και κατά τη διάρκεια των ημερών χορήγησης της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και σε κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης. Χορηγείται ενδοφλέβια ενυδάτωση σε κάθε ασθενή που δεν έχει αγωγή στην από το στόμα ενυδάτωση.

^bΑρχίστε τη χορήγηση αλλοπουρινόλης ή του αναστολέα της οξειδάσης της δέλης 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη του venetoclax.

^cΜεσολογική τις αμιατολογικές εξετάσεις (κόλλο, ουρικό οξύ, φωσφόρος, ασβέστιο και κρεατινίνη), επανεξετάστε σε πραγματικό χρόνο.

^dΣε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, παρακολουθείτε τις αμιατολογικές εξετάσεις στις 6 έως 8 ώρες και στις 24 ώρες για τους ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης TLS.

Τροποποιήσεις της δόσης για το ανώδυνο λίσση όγκου και άλλες τοξικότητες: Χρόνια λευκοκυτταρική λευχαιμία: Μπορεί να χρειαστεί η διακοπή και/ή η μείωση της δόσης για τοξικότητες, βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5 για τις προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης για τοξικότητες που σχετίζονται με το venetoclax.

Πίνακας 4: Προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax για τοξικότητες^a στη ΧΛΛ

Συμβάν	Εμφάνιση	Ενέργεια
Σύνδρομο λίσση όγκου		
Αλλαγές στις αμιατολογικές εξετάσεις ή συμπτώματα ενδεικτικά του TLS	Οποιαδήποτε	Αναβάλλετε τη δόση της επόμενης ημέρας. Εάν διαβρωθούν εντός 24 έως 48 ωρών από την τελευταία δόση, συνεχίστε στην ίδια δόση.
		Για τυχόν αλλαγές στις αμιατολογικές εξετάσεις που απαιτούν περισσότερες από 48 ώρες για να διορθωθούν, συνεχίστε σε μειωμένη δόση (βλέπε Πίνακα 5).
		Για οποιαδήποτε ορισμένα TLS ^b , συνεχίστε σε μειωμένη δόση μετά τη διόρθωση (βλέπε Πίνακα 5).
Μη αμιατολογικές τοξικότητες		
Μη αμιατολογικές τοξικότητες	1 ^a εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax.
		Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης.
	2 ^a και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax.
		Αναλύστε τις οδόνες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περαιτέρω κατά τη διακριτική ευγένεια του ιατρού.
Αμιατολογικές τοξικότητες		
Ουδερεπενία βαθμού 3 με λίσση ή ήπιοτερο. Αμιατολογικές τοξικότητες βαθμού 4 (εκτός από λεμπατονία)	1 ^a εμφάνιση	Διακοπή του venetoclax.
		Για τη μείωση των κινδύνων μόλυνσης που σχετίζονται με την ουδερεπενία, μπορεί να χορηγηθεί διεγερτικό παράγοντας αποικιών κοκκοκυττάρων (G-CSF) με το venetoclax αν ενδεικνύεται κλινικά. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση.
	2 ^a και επακόλουθες εμφανίσεις	Διακοπή του venetoclax.
		Εξετάστε το ενδογόμενο χορήγηση G-CSF σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Αναλύστε τις οδόνες μείωσης της δόσης του Πίνακα 5 κατά τη συνέχιση της θεραπείας με venetoclax μετά τη διόρθωση. Η δόση μπορεί να μειωθεί περαιτέρω κατά τη διακριτική ευγένεια του ιατρού.
Εξετάστε το ενδογόμενο διακοπή του venetoclax σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μείωση της δόσης κατά λιγότερο από 100 mg για περισσότερο από 2 εβδομάδες.		
^a Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν με τη χρήση της έκδοσης 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE version 4.0).		
^b Ο κλινικό TLS προοριζόταν ως εργαστηριακό TLS με κλινικές επιπτώσεις όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες ή επιληπτικές κρίσεις ή/και ανώδυνο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.8).		

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

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

^aΗ τροποποιημένη δόση πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης.

Σε ασθενείς που τόσο διεκδική προαναγγείλουν ή/και περαιτέρω από 1 εβδομάδα κατά τις πρώτες 5 εβδομάδες της τιτλοποίησης της δόσης για περισσότερη από 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης τιτλοποίησης δόσης, ο κίνδυνος εμφάνισης TLS πρέπει να επανεκτιμηθεί από να καθοριστεί εάν είναι απαραίτητη η επανέναρξη σε μειωμένη δόση (π.χ., όλα ή ορισμένα επίπεδα της τιτλοποίησης της δόσης, βλέπε Πίνακα 5). **Οξεία μυελογενική λευχαιμία:** Η τιτλοποίηση της ημερήσιας δόσης venetoclax είναι 3 ημέρες με ασκτικότητα ή δεσπαρίνη (βλέπε Πίνακα 2). Πρέπει να ακολουθούνται τα μέτρα προφύλαξης που αναφέρονται παρακάτω. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων <25 x 10⁹/L πριν την έναρξη του venetoclax και μπορεί να απαιτείται καταγραφή πριν από τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να λαμβάνουν αντι-υπεροσμωτικούς παράγοντες πριν από την έναρξη της πρώτης δόσης. Πρέπει να παρακολουθείται η διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης για TLS πριν από τη δόση, 6 έως 8 ώρες μετά από κάθε νέα δόση κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης και 24 ώρες μετά την επιτευχθεί της τελευταίας δόσης. Για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για TLS (π.χ., κυκλοφορούντες βλάστες, υψηλό φορτίο αμιατικής της λευχαιμίας, στο μυελό των οστών αυξημένο επίπεδο γαλακτωδών αμιατολογικών [LDH] πριν από τη θεραπεία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία) πρέπει να εξετασθούν πρόσθετα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης εργαστηριακής παρακολούθησης και της μείωσης της αρχικής δόσης του venetoclax. Παρακολουθείτε συχνά τις αμιατολογικές εξετάσεις μέχρι την υποχώρηση των κυτταροεπών. Η παρακολούθηση της δόσης και οι διαπισκίες να καταγραφούν: εξαρτώνται από την κατάσταση υγείας. Οι τροποποιήσεις της δόσης του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 6.

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

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Αμιατολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Ουδερεπενία 4 ^a Βαθμού (ANC < 500/μικρολίτρο) με ή χωρίς πυρετό ή λίσση ή θρομβοπενία 4 ^a Βαθμού (αριθμός αιματοκυττάρων < 25 x 10 ⁹ /μικρολίτρο)	Εμφάνιση πριν από την επιτευχθεί δόσης	Στις περισσότερες περιπτώσεις, μην διακόπτετε το venetoclax σε συνδυασμό με ασκτικότητα ή δεσπαρίνη λόγω κυτταροεπών πριν από την επιτευχθεί δόσης.
	Πρώτη εμφάνιση μετά την επιτευχθεί δόσης και διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών	Καθιστερήστε τον επόμενο κύκλο του venetoclax σε συνδυασμό με ασκτικότητα ή δεσπαρίνη και παρακολουθείτε τις αμιατολογικές εξετάσεις. Χορηγείται διεγερτικό παράγοντα αποικιών κοκκοκυττάρων (G-CSF) εάν ενδεικνύεται κλινικά για ουδερεπενία.
	Μόλις υποχωρήσει σε 1 ^a ή 2 ^a Βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με ασκτικότητα ή δεσπαρίνη.	Μόλις υποχωρήσει σε 1 ^a ή 2 ^a Βαθμού, συνεχίστε το venetoclax στην ίδια δόση σε συνδυασμό με ασκτικότητα ή δεσπαρίνη και μείωση τη διάρκεια του venetoclax κατά 7 ημέρες, σε κάθε έναν από τους επόμενους κύκλους, όπως 21 ημέρες αντί για 28 ημέρες.
	Επακόλουθες εμφανίσεις σε κύκλους μετά την επιτευχθεί δόσης και διάρκειας 7 ημερών ή περισσότερο	Ανατρέξτε στις πληροφορίες αντανακράσεως της ασκτικότητας για πρόσθετες πληροφορίες.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Κόβει εμφάνιση	Δυσκολία το venetoclax εάν δεν επιλυθεί με υποστηρικτική φροντίδα. Μετά την υποχώρηση σε 1 ^{ου} βαθμού ή σε επίπεδο αρχικής αξιολόγησης, συνεχίζεται τη χορήγηση του venetoclax στην ίδια δόση.
Ψέξατο το ενδογόνιο αξιολόγησης του μυελού των οστών.		

Τροποποιήσεις της δόσης για χρήση με αναστολείς του CYP3A

του ΥΠΕΚΑ αυτών την έκδοση η εντολέτρια (δράση C₁) και ALLC) και μπορεί να αυξησει τον κίνδυνο για ΤΣΑ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιποποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Σε ασθενείς με ΧΛΗ, η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 αντενδείκνυται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιποποίησης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Για όλους τους ασθενείς, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν αναστολείς του CYP3A4, ακολουθείτε τις αυξήσεις για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου που αναφέρονται στο Πίνακα 7. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη του αναστολέα του CYP3A4 πρέπει να ανανεωθεί 2 με 3 ημέρες μετά τη διακοπή του αναστολέα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Πίνακας 7: Διαχείριση πιθανών αλληλεπιδράσεων του venetoclax με αναστολείς του CYP3A

Αναστολέας	Φάση	ΧΑΛ	ΟΜΑ
Ιατρικές αναστολέες του CYP3A	Ενάρξη και φάση επιλοποίησης δόσης	Αντενδείκνυται	Ημέρα 1 – 10 mg Ημέρα 2 – 20 mg Ημέρα 3 – 50 mg Ημέρα 4 – 100 mg ή λιγότερο
	Σταθερή ημερήσια δόση (Μετά τη φάση επιλοποίησης δόσης)	Μειώστε τη δόση του venetoclax σε 100 mg ή λιγότερο (ή κατά τη διάρκεια 75% εάν έχει ήδη τροποποιηθεί για άλλους λόγους)	
Μέτριος αναστολέας CYP3A*	Όλες	Μειώστε τη δόση του venetoclax τουλάχιστον κατά 50%	

Ασθενείς δόσεις: Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση venetoclax για 8 ή 9 ώρες από τη στιγμή που τη λαμβάνει συνήθως, να συνεχίσει να λαμβάνει την επόμενη δόση. Εάν ένας ασθενής παραλείψει να συνεχίσει να λαμβάνει το συνταγογραφούμενο φάρμακό του για περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλκει και να συνεχίσει το συνήθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, δεν πρέπει να πάρει επιπλέον δόση εκείνη τη ημέρα. Εάν επιφέρει αναποφασίσιμη δόση πρέπει να ηθεληθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα. **Ειδική προειδοποίηση:** Ηλικιωμένοι: Εάν απαιτείται συγκατάθεση προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.1). **Μεταβολική διαταραχή:** Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CrCl < 80 mL/min) ενδέχεται να απαιτούν εντατικότερη παρακολούθηση και παρακολούθηση για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). **Πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS):** Το venetoclax πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (CrCl ≥15 mL/min και <30 mL/min) μόνο εάν οι όγκοι υπερτερεί του κινδύνου και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης TLS (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική διαταραχή (CrCl ≥15 mL/min και <90 mL/min) (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική διαταραχή:** Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με μέτρια ηπατική διαταραχή:** Δεν παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή συνιστάται μείωση της δόσης κατά τουλάχιστον 50% κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8). **Παθολογική πλειοψηφία:** Η ασθένεια και η αποτελεσματικότητα του venetoclax σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν είναι γνωστή. Το επί του παρόντος δεδομένο περιλαμβάνει πληροφορίες για ασθενείς 4,8, 5,1 και 5,2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία. **Τραυματισμοί:** Το επικείμενο μόνον με λεπτό υμένιο δισκίο Venetoclax προορίζεται για από του στόματος χρήση. Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί τον κατεστημένο τοξικό δολογικό, με νερό, την ίδια περίοδο ώρα εάν ήμουν. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό. Αποφύγετε να πίνετε αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. **Αδυναμία λήψης:** Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να πάρει το φάρμακό του, να επικοινωνήσει με τον γιατρό του.

αποφασισμένα, ή να ερμηνεύονται με καλοσύνη; Κατά τη διάρκεια της φάσης τίτλωσης της δόσης, οι γενετιστές πρέπει να λαμβάνουν το πρώιμο για να διεκδικήσουν την παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Τα προϊόντα κρέμεται, το νερό και η διαβροχή (καρφίτσες ή staples) πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.3). **4.3.4 Αντενδείξεις:** Υπενθυμιζόμενη ότι δραστηριότητα σε κλάση από τα εκδόμα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Σε περίπτωση με ALL, η ταυτόχρονη χρήση με σκευάσματα της ομάδας CPYPA κατά τη διάρκεια της φάσης τίτλωσης τίτλωσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών. Η ταυτόχρονη χρήση σκευάσματος της ομάδας CPYPA με οποιονδήποτε τύπο ALL δεν είναι συνηθισμένη πρακτική. **4.3.5 Δοσολογία:** (Βλ. παράγραφους 4.4 και 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Δυσλειτουργία λήξης όγκου:** Περιστατικά ανώμαλου λήξης όγκου, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με δυνατότητα εξέλιξης και νεκρικής απορρόφησης, που απαιτούσε αμείωσιδα, αναφέρθηκαν σε ασθενείς στον έλεγχος θεραπεία με venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα venetoclax μπορεί να προκαλέσει τάση μείωση του όγκου, και ως εκ τούτου ενέχει κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της φάσης τίτλωσης της δόσης. Μεταβολές στους ηλεκτρολύτες που συνδέονται με TLS, οι οποίες απαιτούν έκτακτη αντιμετώπιση μπορεί να συμβούν 6 με 8 ώρες μετά την πρώτη δόση venetoclax, καθώς και σε κάθε αύξηση της δόσης. Κατά την παρακολούθηση μετά την ακολουθία, αναμένεται, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων που συμβαίνουν μετά από μια έρως δόση 20 mg venetoclax. Οι πληροφορίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, συμπεριλαμβανομένων της αξιολόγησης κινδύνου, των μέτρων προφύλαξης, του προγραμματισμού τίτλωσης και τροποποίησης της δόσης της παρακολούθησης εργαστηριακών εξετάσεων και των άλλων επηρεασμένων φαρυγγίου θα πρέπει να ακολουθούνται κατά την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS ποικίλει και βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συνομητορικών (διαφορά της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας), του φορτίου όγκου και της απουσίας ή ύπαρξης συμπτωμάτων TLS. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται για τον κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προφύλαξη για TLS, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και των αντι-υπερηχογενών. Πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις και οι διαταραχές να διορθώνονται άμεσα. Κάθε ασθενής ο οποίος κινδυνεύει να λαμβάνει τον εντοπισμένο πόντο (ευδοχείρη ευαισθησία, αρχική παρακολούθηση, νοσηλεία). Εάν απαιτείται, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση. Κατά την επανέναρξη του venetoclax, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης δόσης (βλέπε Πίνακα 4 και Πίνακα 5). Οι οδηγίες για την «Πρώτη του συνδυασμού λύσης όγκου (TLS)» πρέπει να ακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A αυξάνει την έκθεση σε venetoclax και μπορεί να οδηγήσει στον κίνδυνο εμφάνισης TLS κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τίτλωσης της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Επιπλέον, οι αναστολείς CYP-3^a ή 4^a του BCRP μπορεί να αυξήσουν την έκθεση σε venetoclax (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ουδετέρευση ουρίας και λοίμωξης:** Σε ασθενείς με ALL, έχει αναφερθεί 3^a + 4^a βαθμού ουδετέρευση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε μελέτες συνδυασμού με ριτιμουσίλιο ή οπιοντιουσίλιο και σε μελέτες μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με OMI, η ουδετέρευση 3^a ή 4^a βαθμού είναι συχνή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο αριθμός των ουδετερώσεων μπορεί να μειωθεί με το venetoclax σε συνδυασμό με έναν υπομετωπικό παράγοντα. Η ουδετέρευση μπορεί να επανεμφανιστεί σε επακόλουθους κύκλους θεραπείας. Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Σε ασθενείς με σοβαρή ουδετέρευση συνιστάται προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοίμωξεις, συμπεριλαμβανομένων σημάδιων με δυνατότητα εξέλιξης (βλέπε παράγραφο 4.8). Απαιτείται παρακολούθηση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης. Πιθανολογούνται λοιμώξεις πρέπει να λαμβάνουν άμεση θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης αντιψυχιατρικής, προσωρινής διακοχής ή μείωσης της δόσης και χρήσης αυστηρών προφυλάξεων (π.χ., C-PSF, όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2)). **Ανοσοποίηση:** Η ανοσοποίηση και αποτελεσματικότητά της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν SARS-CoV-2, κατά τη διάρκεια της μέτης της θεραπείας με venetoclax δεν έχει μελετηθεί. Τα εμβόλια ζώντων ή/και δεν είναι για χορήγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει, μόλις την ανάκληση των δεδομένων των **Επιδράσεων του COVID-19**. Η ανοσοποίηση επηρεάζεται από το CYP3A4.

[illegible]

αποκρίσεις ανατολικής του CYP3A4 οφείλονται να προκαλούν αύξηση της AUC του venetoclax κατά μέσο όρο 5,8 ή 7,8 φορές. Για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρές ανατολικές του CYP3A4 (π.χ., ινρακόνη, τετραζολόνη, ποσοκονάλη, βοριονάλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη) ή με μέτριες ανατολικές του CYP3A4 (π.χ., σιπροφλοξασίνη, διλοξάνη, ερυθρομυκίνη, φλουονάλη, βεραπαμίνη) η χορήγηση του venetoclax θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 7. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας και μπορεί να χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Η δόση venetoclax που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη του ανατολικού του CYP3A4 πρέπει να αυξηθεί στα 2 ή 3 μέρη μετά τη δόση του ανατολικού (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα προϊόντα κηρύτρου, το νεφράκι, και η οφειρόρα (αυτοκλήτης ή stafford) πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς περίεργες ανατολικές του CYP3A4 *αυτοκλήτης του p-gp και BCRP*. Το venetoclax είναι ένα υποστρώμα της P-gp και της BCRP. Η αναγωγή των μισών εφόδων 600 mg φαρμακικής, είναι ανατολική της P-gp, σε 11 μνύ ότου αύξηση της AUC του venetoclax κατά 106% και την AUC κατά 78%. Η ταυτόχρονη χρήση venetoclax με ανατολικούς των P-gp και BCRP κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης πλύνουσης της δόσης πρέπει να αποφευχθεί. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας ανατολικός των P-gp και BCRP οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). **Επιδράσεις του CYP3A4:** Η αναγωγή 600 mg φαρμακικής από μισήμερες, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, για 13 ημέρες σε 10 μνύ ότου μείωση της AUC του venetoclax κατά 42% και την AUC κατά 71%. Η ταυτόχρονη χρήση του venetoclax με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη, ριφαμυκίνη) ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., βοσεντίν, εσβαφέν, ετραβιρίνη, μοδεραμίνη, νικωτρίνη) πρέπει να αποφευχθεί. Πρέπει να εξοικονομείται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων θεραπειών με μικρότερη επαγωγή του CYP3A4. Η χρήση ασκορβικών που περιέχουν St. John's wort (Βολαυρόμυκη) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με venetoclax, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητά (βλέπε παράγραφο 4.3). **Αδυναμία:** Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε 12 μνύ ότου, η αναγωγή 500 mg αδωρβωμικής την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 250 mg αδωρβωμικής από μισήμερες για 4 ημέρες, μείωση της AUC του venetoclax κατά 25% και την AUC κατά 35%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχρησιμοποιείται για σύντομο χρονικό διάστημα αδωρβωμική με venetoclax. **Παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαλακτικού όξου:** Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πλυσίματος, παράγοντες που μειώνουν την έκκριση του γαλακτικού όξου (π.χ., ανατολική της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχών του H₂, αντισώδη) δεν επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του venetoclax. **Ασθενείς που λαμβάνουν γαλακτικό όξου:** Δεν αναμένεται η αναγωγή δευτεμικών παράγοντων γαλακτικού όξου με venetoclax, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του venetoclax. Εάν ένας δευτεμικός παράγοντας γαλακτικού όξου πρόκειται να συγχρησιμοποιηθεί με venetoclax, πρέπει να ακολουθείται η ΠΔΤ του δευτεμικού παράγοντα γαλακτικού όξου για να μειωθεί ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης, και το venetoclax πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες του δευτεμικού παράγοντα. **Παράγοντες που οδηγούν μπορεί να επηρεαστούν οι ανακρίσεις στο πλάσμα από το venetoclax:** Παράγοντες: Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε τρεις υγιείς ασθενείς, η χορήγηση μισών εφόδων 400 mg venetoclax με 5 mg βαρφαρίνης από μισήμερες σε 18% με 28% αύξηση της AUC και της AUC της P-gp και S-βαρφαρίνης. Επειδή το venetoclax δεν χορηγείται σε σταθερή κατάσταση, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη αναμένεται η στενή παρακολούθηση του INR (international normalized ratio). **Υποστρώματα της P-gp, BCRP και του OATP1B1:** Το venetoclax είναι ένα υποστρώμα της P-gp, BCRP και του OATP1B1 *in vitro*. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου, η χορήγηση μισών εφόδων 100 mg venetoclax με 0,5 mg δολομίνης, είναι υποστρώμα της P-gp, οδηγεί σε 35% αύξηση της AUC και 9% αύξηση της AUC της δολομίνης. Η αναγωγή υποστρώματος της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., δολομίνη, digabiratin, ερεβιρίνη, αμωδίνης) με το venetoclax πρέπει να αποφευχθεί. Σε περίπτωση που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι υποστρώμα της P-gp ή της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Για ένα από τα στόματα χορηγούμενα εισοδήσει σε ανατολική ότου του γαστροεντερικού κύκλου, υποστρώμα της P-gp ή της BCRP (π.χ., ελεβόρα (elestatin), η χορήγηση του πρέπει να επείγει από τη χορήγηση του venetoclax όσο το δυνατόν περισσότερο ώστε να ελαττωθεί μια πιθανή αλληλεπίδραση. Δεν απαιτείται υποστρώμα OATP1B1 χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με venetoclax, αναμένεται στενή παρακολούθηση της δόσης του οφείλου με ταυτόχρονη χρήση. **4.6 Γνωστή, κίνηση και γαλακτική:** Γνωστή σε αναπαραγωγή: Αλληλεπίδραση με γαλακτικό όξου: Η χορήγηση 600 mg venetoclax με 100 mg γαλακτικού όξου για 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγή πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικό μέτρο αντισύλληξης από μισήμερες το venetoclax και για 30 ημέρες μετά τη δόση της θεραπείας. Εάν το παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά του ορμονικών αντισυλληπτικών, και κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσέχουν μια μέθοδο φάρμακο. **Κίνηση:** Με βάση μελέτες σε ζώα για την εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), το venetoclax μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν επαρκή και επιβεβαιωμένα δεδομένα από τη χρήση του venetoclax σε έγκυες γυναίκες. Μόλις σε ζώα έχουν δειστεί αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), το venetoclax δεν αναμένεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγή ηλικία που δεν χρησιμοποιούν διάστημα αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληξης. **Θάλασσα:** Δεν είναι γνωστό εάν το venetoclax ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Venetoclax. **Γνωστή:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση του venetoclax στη γονιμότητα. Η ωνική γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από τη θεραπεία με το venetoclax. Βασίλειες μελέτες τοξικότητας σε ζώα έχουν από ανάλυση κύκλου έκθεσης (βλέπε παράγραφο 5.3). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η σύσταση για την απόβλεψη σπέρματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ορισμένους άνδρες ασθενείς. 4

Ενδείξεις στην κακότητα της γήρας και χειρισμού μηχανημάτων: το Venclysto δεν έχει κλίμα ή έχει ελάχιστη επίδραση στην κακότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Από αρνητικές ασθενείς που έλαβαν γενεαλογικά ανεπαρκή κλήματα και ζήτη και πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την εκτίμηση της κακότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων τους ασθενείς. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: [Χρόνια λευκοκυτταρική ανομία](#). Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Venclysto βασίζεται σε δεδομένα 758 ασθενών με ΧΜΛ στο οποίο έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με οπιοντιοκυτταρική ή ριτοξιμάδινη ή ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. Η ανάλυση της ασφάλειας περιλαμβάνει ασθενείς από δύο μελέτες φάσης 3 (CLL14 και MURANO), δύο μελέτες φάσης 2 (M1-392 και M14-032) και μία μελέτη φάσης 1 (M12-175). Η CLL14 ήταν η πρώτη ταυτοποίηση, ελεγχόμενη με σύγκριση στην οποία 214 ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ και αναιμιωτικούς έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με οπιοντιοκυτταρική ή MURANO ήταν η πρώτη ταυτοποίηση, ελεγχόμενη με σύγκριση στην οποία 194 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με ριτοξιμάδινη. Στις μελέτες φάσης 1 και φάσης 3, 1.352 ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ, συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων με έκλειψη TTP και 164 ασθενών που είχαν αποπειράσει με θεραπεία με έναν ανταγωνιστή του μονοπύκου της υποδοχής των B-λεμφοκυττάρων, υπέστησαν ή νοσηλεύονται με venetoclax (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιοσδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax στις μελέτες συνδυασμού με οπιοντιοκυτταρική ή ριτοξιμάδινη ήταν ουδεροπενία, διάρροια, και λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στις μελέτες μονοθεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδεροπενία/αρθρίτις ουδεροπενικών αρθρώσεων, διάρροια, ναυτία, αναμία, κούπωση και λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με οπιοντιοκυτταρική ή ριτοξιμάδινη ήταν πνευμονία, σπληνίτιδα, εμπριμική ουδεροπενία, και TLS. Στις μελέτες μονοθεραπείας οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) ήταν πνευμονία και εμπριμική ουδεροπενία. [Πόσοι ασθενείς έχουν πεθάνει;](#) Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Venclysto βασίζεται σε δεδομένα από 314 ασθενείς με νεοδιαγνωστική οξεία μυελοειδή λευχαιμία (OML) που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με venetoclax σε συνδυασμό με υπερμεθυλοποιητικό παράγοντα (αζασιτίνη ή δεσβοταμίνη). VIALE-A φάσης 3 ταυτοποίησης και M14-358 φάσης 1 η ταυτοποίησης. Στις μελέτες VIALE-A, οι ασθενείς εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιοσδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζασιτίνη ήταν θρομβοπενία, ουδεροπενία, εμπριμική ουδεροπενία, ναυτία, διάρροια, εξίδρωμα, κούπωση, πνευμονία, υποκαλιαιμία και μειωμένη όρεξη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με αζασιτίνη ήταν εμπριμική ουδεροπενία, πνευμονία, σπληνίτιδα και αναιμία. Στις μελέτες M14-358 και VIALE-A, οι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιοσδήποτε βαθμού σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax σε συνδυασμό με δεσβοταμίνη ήταν θρομβοπενία, εμπριμική ουδεροπενία, ναυτία, σπληνίτιδα, πνευμονία, διάρροια, κούπωση, ζέση, ουδεροπενία, ύπνωση, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, πυρετός/κόπωση, κόπωση και αναιμία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) ήταν εμπριμική ουδεροπενία, πνευμονία, βροχίτιδα και σπληνίτιδα. Το ποσοστό θνητότητας 30-ήμερης στη μελέτη VIALE-A ήταν 7.4% (21/283) το με venetoclax σε συνδυασμό με αζασιτίνη και 6.3% (9/174) στο σύνολο του εικονικού φαρμάκου με αζασιτίνη. Το ποσοστό θνητότητας 30-ήμερης στη μελέτη M14-358 με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσβοταμίνη ήταν 6.5% (23/321). [Κατάσταση ανεπιθύμητων ενεργειών σε υγιή πληθυσμό:](#) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρίστανται παρόμοια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και σπάνια. Οι ασθενείς ορίζονται ως πολύ άρρωστοι ($\geq 1/100$), άρρωστοι ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ή άρρωστοι ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνια ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν υπάρχουν να εκτιμηθούν με βάση το διαθέσιμο δεδομένο). Εντός κάθε κατηγορίας οργανισμού, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παραμένουν με σειρά φθίνουσας συχνότητας. [Χρόνια λευκοκυτταρική ανομία.](#) Οι ασθενείς των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται με το Venclysto σε συνδυασμό με οπιοντιοκυτταρική ή ριτοξιμάδινη ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΜΛ αναφέρονται στον Πίνακα 8.

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

Κατηγορία/Όργανο Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί ^a	Βαθμοί≥3 ^a
Λοιμώξεις και παρασώψεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές	Σηψαιμία Ουρολοίμωξη	Σηψαιμία Πνευμονία Ουρολοίμωξη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδτεροπενία Αναμία Λευμopenia	Ουδτεροπενία Αναμία
	Συχνές	Εμπίρρη ουδτεροπενία Λευμopenia	Εμπίρρη ουδτεροπενία Λευμopenia
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερκαλιμία Υπερφωσφαταιμία Υποσβεσταιμία	Υπερκαλιμία Υπερφωσφαταιμία Υποσβεσταιμία
	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου Υπερκαλιμία Υπερφωσφαταιμία Υποσβεσταιμία	Σύνδρομο λύσης όγκου Υπερκαλιμία Υπερφωσφαταιμία Υποσβεσταιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια Εμετός Ναυτία Δυσκοιλιότητα	Διάρροια Εμετός Ναυτία
	Συχνές		Διάρροια Εμετός Ναυτία
	Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	Κόπωση
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
	Όχι συχνές		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

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

Οξεία μυελογενής λευχαιμία: Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Venclyxto σε συνδυασμό με έναν υπομετεβλητικό παράγοντα σε ασθενείς με OMA ανυψώνονται στον Πίνακα 9.

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

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι ασθενείς ^a	Βαθμού ≥ 3 ^a
Αιμοφόρες και παρασώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία ^b Σηψημία ^b Ουροαιμία ^b	Πνευμονία ^b Σηψημία ^b
	Συχνές		Ουροαιμία ^b
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδτεροπενία ^b Εμπίρρη ουδτεροπενία Αναμία ^b Θρομβopenia ^b	Ουδτεροπενία ^b Εμπίρρη ουδτεροπενία Αναμία ^b Θρομβopenia ^b
	Πολύ συχνές	Υποκαλιμία Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές		Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη/ταχυπαλΐ ^b Πονοκεφάλος	Ζάλη/ταχυπαλΐ ^b
	Συχνές		Πονοκεφάλος
	Όχι συχνές		Ζάλη/ταχυπαλΐ ^b
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση Αμφοριαγία ^b	Αμφοριαγία ^b
	Συχνές		Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια	Δύσπνοια
	Συχνές		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Διάρροια Εμετός Στασιότητα Κούραση άλγος	Ναυτία Διάρροια Εμετός Στασιότητα
	Συχνές		Ναυτία Διάρροια Εμετός Στασιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Χολοκυστείτιδα/χολαθλασία ^b	Χολοκυστείτιδα/χολαθλασία ^b
	Όχι συχνές		Χολοκυστείτιδα/χολαθλασία ^b
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	Αρθραλγία
	Όχι συχνές		Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση Εξάνθημα	Κόπωση Εξάνθημα
	Συχνές		Κόπωση Εξάνθημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μειωμένο βάρος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Μειωμένο βάρος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
	Συχνές		Μειωμένο βάρος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

*Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες (με βάση τις μελέτες VIAL-E-A και M14-358).
^bΠεριολαμβάνει πολλούς άλλους ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Διακινη και **μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών:** Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομνινοτουοζουμίνη ή προιουμυμίνη στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα, διακόχσαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, 11% των ασθενών διακόχσαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Μείωση της δόσολογίας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατηγορήσαν στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομνινοτουοζουμίνη στη μελέτη MURANO και στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με προιουμυμίνη στη μελέτη MURANO και στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax στις μελέτες μονοθεραπείας. Προσάρνηση διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατηγορήσαν στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με ομνινοτουοζουμίνη στη μελέτη CLL14 και στο 71% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax σε συνδυασμό με προιουμυμίνη στη μελέτη MURANO. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στην προσωρή διακοπή της δόσης της venetoclax ήταν η ουδτεροπενία (41% και 43% στις μελέτες CLL14 και MURANO, αντίστοιχα). Στις μελέτες μονοθεραπείας με venetoclax, προσωρή διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατηγορήσαν στο 40% των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε προσωρή διακοπή της δόσης ήταν η ουδτεροπενία (5%). **Οξεία μυελογενής λευχαιμία:** Στη μελέτη VIAL-E-A, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και αζακυτίνη. Μείωση της δόσης της venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 2% των ασθενών. Διακοπή της δόσης του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 72% των ασθενών. Μετάβη του ασθενών που πέτυχαν κάθαρση της λευχαιμίας από τον μείω τα οποία, το 53% υποβλήθηκε σε διακοπή της δόσης για ANC < 500/μικρολίτρο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (> 10%) του venetoclax ήταν η εμφάνιση ουδτεροπενία, η ουδτεροπενία, η πνευμονία και η θρομβopenia. Στη μελέτη M14-358, διακοπή του venetoclax λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό venetoclax και δεσβουταίνη. Μείωση της δόσολογίας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 6% των ασθενών. Διακοπή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκαν στο 65% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (> 5%) του venetoclax ήταν την εμφάνιση ουδτεροπενία, ουδτεροπενία/αρθρικής ουδτεροπενίας μειωμένος, πνευμονία, αρθρικής αρτηριακών μειωμένος και αρθρικής λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος. **Προσάρνηση ανεπιθύμητων ενεργειών :** Σύνδρομο λύσης όγκου: Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος κατά την έναρξη της θεραπείας με venetoclax. Χρόνια λεμφοκυτταρική

Λευχαιμία: Στις αρχικές μελέτες δόσης 1 καθορισμού της δόσης, οι οποίες είχαν μικρότερη (2 έως 3 εβδομάδες) φάση τιπολοποίησης και υψηλότερη αρχική δόση, η συχνότητα εμφάνισης TLS ήταν 13% (10/77, 5 εργατοπάρια TLS, 5 κλινικά TLS), υπερμεταβολισμών 2 περιπτώσεων με θάνατο/θρόνο έκβαση και 3 περιστατικών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, εκ των οποίων 1 χρειάστηκε αιμόδιωξη. Ο κίνδυνος εμφάνισης TLS μειώθηκε μετά την αναθεώρηση του δόσολογικού σχήματος και την τροποποίηση των μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης. Στις κλινικές μελέτες του venetoclax, οι ασθενείς με αποδοτικές μετρήσεις λεμφοκύττα > 50 cm ή με ANC ≥ 25 x 10⁹/l και αποδοτικές μετρήσεις λεμφοκύττα ≥ 5 επί 100, νοσηλεύθηκαν με σκοπό την εντατικότερη ενδοκράση και την παρακολούθηση για την πρώτη μέρα χορήγησης 20 mg και 50 mg κατά τη φάση τιπολοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε 168 ασθενείς με XAL που έλαβαν με μία μετρήρα δόση 20 mg, η οποία αυξανόταν επί 5 εβδομάδες έως μία μετρήρα δόση 400 mg στις μελέτες M13-982 και M14-032, το ποσοστό των περιστατικών με TLS ήταν 2%. Όλα τα συμβατά είχαν εργατοπάρια TLS (εργαστηριακές διαταραχές που πληρούσαν 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια σε διάστημα 24 ωρών μεταξύ τους: κλάση > 6 mmol/L, ουρία δόση > 476 μmol/L, ασβέστιο < 1,75 mmol/L, ή φασφάρο > 1,5 mmol/L), ή είχαν αναφερθεί ως συμβατά TLS) και εργατοπάρια σε ασθενείς που είχαν λεμφοκύττα < 5 cm ή ANC ≥ 25 x 10⁹/L. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε TLS με κλινικές αντισειρές, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία ή ασφίνδια θάνατο και/ή επιληπτικές κρίσεις. Όλα οι ασθενείς είχαν CrCl ≥ 50 ml/min. Στην ανοικτό σχεδιασμού, τυποποιημένη μελέτη φάσης 3 (MURANO), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 3% (6/194) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + προιουμυμίνη. Μετά την έναρξη στη μελέτη 77/389 ασθενών, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε να υπονομισάται τα ισχνητά μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS που περιγράφονται στην «Δοσολογία» (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα περιστατικά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης τιπολοποίησης της δόσης του venetoclax και ξεπεράστηκαν εντός δύο μερών. Και οι έξι ασθενείς ολοκλήρωσαν την τιπολοποίηση της δόσης και έφθασαν στην αντιστοιχισμένη μετρήρα δόση των 400 mg venetoclax. Δεν παρατηρήθηκε κλινικό TLS σε ασθενείς που ακολουθούσαν το ισχνη πρόγραμμα τιπολοποίησης της δόσης δόσεως 5 εβδομάδων και τα μέτρα προφύλαξης και παρακολούθησης του TLS (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα ποσοστά εργατοπάρια διαταραχών βαθμού ≥3 με σχετίστηκαν με το TLS ήταν υπερκαλιμία 1%, υπερφωσφαταιμία 1% και υποκαλιμία 1%. Στην ανοικτό σχεδιασμού, τυποποιημένη μελέτη φάσης 3 (CLL14), η συχνότητα εμφάνισης του TLS ήταν 1,4% (3/212) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομνινοτουοζουμίνη. Και τα τρία συμβατά TLS ξεπεράστηκαν και δεν οδήγησαν σε αποχώρηση από την μελέτη. Η χορήγηση της ομνινοτουοζουμίνης καθυστερήσε σε δύο περιστατικά ως αποτέλεσμα των συμβατών του TLS. Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε TLS, υπερμεταβολισμών των θανατοφόρων συμβατών, μετά από μία εμφάνιση δόση 20 mg venetoclax (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). **Οξεία μυελογενής λευχαιμία:** Στην τυποποιημένη μελέτη φάσης 3 (VIAL-E-A) με το venetoclax σε συνδυασμό με αζακυτίνη, η επίπτωση του TLS ήταν 1,1% (3/283, 1 κλινικό TLS). Στη μελέτη απαιτούνταν μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε <25 x 10⁹/l πριν από την έναρξη της θεραπείας και ένα πρόγραμμα τιπολοποίησης της δόσης επιπλέον των συμβατών μέτρων προφύλαξης και παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όλα τα συμβατά TLS εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της τιπολοποίησης της δόσης. Στη μελέτη M14-358, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό εργατοπάρια ή κλινικού TLS με το venetoclax σε συνδυασμό με δεσβουταίνη. **Ουδτεροπενία και λοιμώξεις:** Η ουδτεροπενία είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της θεραπείας με Venclyxto. Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Στη μελέτη CLL14, ουδτεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 58% των ασθενών στο σκόλος venetoclax + ομνινοτουοζουμίνη. Στο 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + ομνινοτουοζουμίνη οσέλη προσωρή η δόση και στο 2% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδτεροπενίας. Ουδτεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 25% των ασθενών και ουδτεροπενία βαθμού 4 στο 28% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της ουδτεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 22 ημέρες (εύρος: 2 έως 363 ημέρες). Εμφάνιση ουδτεροπενίας αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών, λοιμώξεις βαθμού 3 ή 2 στο 19% των ασθενών, και σοβαρές λοιμώξεις στο 19% των ασθενών. Διάνοι λόγω λοιμώξεων εμφανίστηκαν στο 1,9% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο 1,9% των ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη MURANO, ουδτεροπενία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 61% των ασθενών στο σκόλος venetoclax + προιουμυμίνη. Στο σάρντα τρία τοκ, εκάτο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + προιουμυμίνη διακοπή προσωρή το venetoclax και στο 3% των ασθενών σταμάτησε το venetoclax λόγω ουδτεροπενίας. Ουδτεροπενία βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 32% των ασθενών και ουδτεροπενία βαθμού 4 στο 26% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της ουδτεροπενίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 712 ημέρες). Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με venetoclax + προιουμυμίνη στο 4% των ασθενών αναφέρθηκε εμφάνιση ουδτεροπενία, στο 18% αναφέρθηκε ουδτεροπενία βαθμού ≥3 και στο 21% σοβαρές λοιμώξεις. **Οξεία μυελογενής λευχαιμία:** Στη μελέτη VIAL-E-A, ουδτεροπενία βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκε στο 45% των ασθενών. Τα ακόλουθα αναφέρθηκαν επίσης στο σκόλος venetoclax + αζακυτίνη έναντι του σκόλος, εκκινό αφάρκω + αζακυτίνη, αντίστοιχα: εμφάνιση ουδτεροπενία 42% έναντι 19%, λοιμώξεις βαθμού ≥3 64% έναντι 51% και σοβαρές λοιμώξεις 57% έναντι 49%. Στη μελέτη M14-358, ουδτεροπενία αναφέρθηκε στο 35% (όλων οι βαθμοί) και στο 35% (3 ή 4^ο βαθμοί) των ασθενών στο σκόλος venetoclax + δεσβουταίνη. **Παθολογικός πλιμωμω:** Το πορρό σάρντα, το venetoclax σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζετα σε δεδομένα από μία μελέτη ανοικτό σχεδιασμού φάσης 1 (M13-833) σε 140 παιδιατρικούς και νεοσφίς ενήλικες ασθενείς με υποπάρκωσες ή ανθεκτικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν εντοπίστηκαν νέες κίνδυνος ή αρσχοειες για την σάρντα στη μελέτη. **Ασφαρς πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η σάρντα πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση σάρντα κυκλοφορικών του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρόση τη σάρντη παρακολούθηση της σάρντη σάρντα-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτα του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μέσηρ 248, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ.: + 30 21 32040373, Ίστοπότη: <http://www.ema.europa.eu>, <http://www.kiti.kiti.gov.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικός Υπηρεσής, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ.: +357 22606607, Φάς: +357 22606667, Ίστοπότη: www.mha.gov.cy. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει οσδή από αντίδοτο για το venetoclax. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική σάρντη. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιπολοποίησης της δόσης, η θεραπεία πρέπει να διακοπείτα και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για σμεία και συμπτώματα TLS (μυρσική, ρίγη, ναυτία, έμετος, αόχνηση, δύσκολα στην αναπνοή, σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, ανισορροπία ή βολή ούρας, ασφίνδια, κόπωση, μείωση ή αρθραλγία, κούραση άλγος και διάσση), μαζί με άλλες τοξικές (βλέπε παράγραφο 4.2). Βάση του μεγάλου όγκου κατασφής και της εκτεταμένης ανάλυσης του venetoclax με τις πρωτεΐνες, η ομνινοδία είναι απάνω να οδήγησε σε σημαντική απομάκρυνση του venetoclax. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόων:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **Παράγες δισκία:** Κοπιβόδων (Κ 28). Κολοκώσας άνδρο οξείδιο πυριπίου (E551). Πολυπορωβό 80 (E433). Νάτριο στεπατολομορμικό. Υδρόσφωροσφορικό σάρντο, άνδρο (E341 (iii)). **Επικαλυμ με λεπτό υμένιο:** Σιλόδρω οξείδιο κίτρω (E172). Πολυβαλνολακόλη (E1203). Ιταπύου δισκία (E171). Τάλες (E553b). Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **Παράγες δισκία:** Κοπιβόδων (Κ 28). Κολοκώσας άνδρο οξείδιο πυριπίου (E551). Πολυπορωβό 80 (E433). Νάτριο στεπατολομορμικό. Υδρόσφωροσφορικό σάρντο, άνδρο (E341 (iii)). **Επικαλυμ με λεπτό υμένιο:** Σιλόδρω οξείδιο κίτρω (E172). Πολυβαλνολακόλη (E1203). Ιταπύου δισκία (E171). Πολυβαλνολακόλη 3350 (E1521). Τάλες (E553b). Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **Παράγες δισκία:** Κοπιβόδων (Κ 28). Κολοκώσας άνδρο οξείδιο πυριπίου (E551). Πολυπορωβό 80 (E433). Νάτριο στεπατολομορμικό. Υδρόσφωροσφορικό σάρντο, άνδρο (E341 (iii)). **Επικαλυμ με λεπτό υμένιο:** Σιλόδρω οξείδιο κίτρω (E172). Πολυβαλνολακόλη (E1203). Ιταπύου δισκία (E171). Πολυβαλνολακόλη 3350 (E1521). Τάλες (E553b). **6.2 Ασυμπτωτικές:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** Venclyxto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 2 χρόνια. Venclyxto 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 2 χρόνια. Venclyxto 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 3 χρόνια. **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν σπαίτε ιδιαίτερες σφηνές φύλης. **6.5 Δόση και στατιστικά του περιέκτη:** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Venclyxto διατίθενται σε • κυλίνδρες κυλίνδρες από PVC/PV/PCTE με φύλλο αλουμίνου για περιέχον 1, 2 ή 4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. • φύλδς: φύλδς από HDPE φαρμακογέτες επαναχρησιμώ με πόμω σφραγείας για πόμω από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 120 δισκία. **Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg:** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοτύπα που περιέχουν 10 ή 14 δισκία (σε κυλίνδρες των 2 δισκίων). Venclyxto επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοτύπα που περιέχουν 5 ή 7 δισκία (σε κυλίνδρες του 1 δισκίου). Venclyxto επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κοτύπα: • που περιέχουν 7 (σε κυλίνδρες 1 δισκίου) ή 14 δισκία (σε κυλίνδρες των 2 δισκίων), ή σε μία πολλοστή συσκευασία που περιέχει 112 δισκία (4x 28 δισκία) (σε κυλίνδρες των 4 δισκίων), • που περιέχουν 360 δισκία (3 φύλδς κάθε μία με 120 δισκία). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ειδικές προφυλάξεις σάρντης:** Κάθε αροησιμότητα φαρμακευτικού ή τοπικού πρέπει να απορριπείτα σάρντα με τα κλινικά τόκους: αρσχοειες σαρστικές διασάρς. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Γερμανία. **8. ΑΡΘΩΣΕ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 δισκία), EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 δισκία), EU/1/16/1138/003 (50 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 7 δισκία), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4x 28) δισκία), EU/1/16/1138/008 (100 mg, 360 δισκία). **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΤΡΗΣΗΣ/ΑΝΑΔΟΧΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης εκτρήσης: 05 Δεκεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Αυγούστου 2023. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΔΟΧΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2024. Λεπτομερές πληροφορίες για το πόμω φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.