

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
Venclyxto 50 mg filmtabletta
Venclyxto 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Venclyxto 10 mg filmtabletta
10 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 50 mg filmtabletta
50 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 100 mg filmtabletta
100 mg venetoklax filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Venclyxto 10 mg filmtabletta
Halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 6 mm átmérőjű, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „10” jelzéssel mélynyomott tabletták.

Venclyxto 50 mg filmtabletta
Bézs színű, hosszúka, mindkét oldalán domború felületű, 14 mm hosszú, 8 mm széles, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „50” jelzéssel mélynyomott tabletták.

Venclyxto 100 mg filmtabletta
Halványsárga, hosszúka, mindkét oldalán domború felületű, 17,2 mm hosszú, 9,5 mm széles, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „100” jelzéssel mélynyomott tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Venclyxto obinutuzumabbal kombinálva, korábban nem kezelt krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

A Venclyxto rituximabbal kombinálva olyan CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.

A Venclyxto monoterápiaként javallott CLL kezelésére:

- 17p deléciót vagy *TP53* mutációt hordozó, felnőtt betegek kezelésére, akiknél a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható, vagy az eredménytelen volt, vagy
- 17p deléciót vagy *TP53* mutációt nem hordozó, felnőtt betegek kezelésére, akiknél az immuno-kemoterápia és a B-sejt receptor jelút gátlás is eredménytelen volt.

A Venclyxto hipometiláló szerekkel kombinálva olyan újonnan diagnosztizált akut myeloid leukemiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak intenzív kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A venetoklax-kezelést az onkológiai gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elindítania és felügyelnie. A venetoklaxszal kezelt betegeknél tumorlízis-szindróma (TLS) alakulhat ki. A TLS megelőzése és kockázatának csökkentése érdekében kövesse az ebben a pontban leírt információkat, ideértve a kockázatértékelést, a profilaktikus intézkedéseket, a dózisztitrálás ütemezését, a laboratóriumi értékek monitorozását és a gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatos intézkedéseket.

Adagolás

Krónikus lymphoid leukaemia

A dózisztitrálás ütemezése

A kezdő adag 20 mg venetoklax naponta egyszer, 7 napon át. Az adagot 5 héten át fokozatosan kell növelni a 400 mg-os napi dózis eléréséig, az 1. táblázat szerint.

1. táblázat: A dózisznövelés ütemezése CLL-es betegeknél

Hét	A venetoklax napi adagja
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

Az 5 hetes dózisztitrálás ütemezését úgy tervezték, hogy fokozatosan csökkenjen a tumortömeg („debulk”), és csökkenjen a TLS kockázata.

Obinutuzumabbal kombinációban alkalmazott venetoklax

A venetoklaxot összesen 12 cikluson keresztül kell adni; mely ciklusok mindegyike 28 napból áll; az első 6 ciklusban obinutuzumabbal kombinálva kell alkalmazni a venetoklaxot, ezt követően pedig 6 cikluson át monoterápiában.

Az obinutuzumabból az 1. ciklus 1. napján 100 mg-os dózist kell adni, majd további 900 mg-ot az 1. vagy a 2. napon. Ezt követően 1000 mg-ot kell adni az 1. ciklus 8. és 15. napján, majd a további 28 napos ciklusok 1. napján, összesen 6 cikluson keresztül.

A venetoklax 5 hetes dózisztitrálását (lásd 1. táblázat) az 1. ciklus 22. napján kell megkezdeni, és ezt a 2. ciklus 28. napjáig kell folytatni.

Miután befejeződött a dózisztitrálási szakasz, a venetoklax javasolt dózisa naponta egyszer 400 mg az obinutuzumab 3. ciklusának 1. napjától kezdve a 12. ciklus utolsó napjáig.

Rituximabbal kombinációban alkalmazott venetoklax adagja a dózisztitrálást követően

Rituximabbal együttadva a venetoklax ajánlott adagja 400 mg naponta egyszer (a kombinációs adagolási séma részleteit lásd az 5.1 pontban).

A rituximab alkalmazását akkor kell elkezdeni, amikor a betegnél befejeződött a dózisztitrálási szakasz, és 7 napja az ajánlott napi 400 mg-os adagot kapja.

A venetoklaxot a rituximab 1. ciklusának 1. napjától számított 24 hónapig kell adni (lásd 5.1 pont).

Monoterápiában alkalmazott venetoklax adagja a dózisztitrálást követően

A venetoklax ajánlott adagja naponta egyszer 400 mg. A kezelést a betegség progressziójáig, vagy addig kell folytatni, ameddig a beteg a kezelést tolerálja.

Akut myeloid leukaemia

A venetoklax ajánlott adagolása (beleértve a dózisztitrálást) a 2. táblázatban látható.

2. táblázat: A dózisznövelés ütemezése AML-es betegeknél

Nap	A venetoklax napi adagja
1.	100 mg
2.	200 mg
3. és további napok	400 mg

Az azacitidint 75 mg/testfelszín m² dózisban kell alkalmazni intravénásan vagy szubkután, az egyes 28 napos ciklusok 1-7. napján, az 1. ciklus 1. napjától kezdve.

A decitabint 20 mg/testfelszín m² dózisban kell alkalmazni intravénásan, az egyes 28 napos ciklusok 1-5. napján, az 1. ciklus 1. napjától kezdve.

Előfordulhat, hogy a venetoklax adagolását meg kell szakítani a hematológiai toxicitások kezelése és a vérkép helyreállítása érdekében (lásd 6. táblázat).

A venetoklax hipometiláló szerekkel kombinációban történő alkalmazását folytatni kell a betegség progressziójáig, illetve nem tolerálható toxicitásig.

A tumorlízis-szindróma (TLS) megelőzése

A venetoklaxszal kezelt betegeknél TLS alakulhat ki. A TLS kezelésének specifikus részleteit javallatonként lásd alább, a megfelelő bekezdésben.

Krónikus lymphoid leukaemia

A venetoklax a tumor méretének gyors csökkenését okozhatja, így a kezdeti 5 hetes dózisztitrálás időszakában minden CLL-ben szenvedő betegnél fennáll a tumorlízis-szindróma veszélye, a tumor tömegétől és a beteg egyéb jellemzőitől függetlenül. Az elektrolitszintek tumorlízis-szindrómának megfelelő, azonnali kezelést igénylő változásai korán, a venetoklax első adagját és minden egyes dózisznövelést követően már 6-8 óra elteltével kialakulhatnak. Az első adag venetoklax előtt fel kell mérni a betegspecifikus faktorokat a TLS-kockázat szintjének megállapításához, és biztosítani kell a profilaktikus hidrálást és antihyperurikaemiás kezelést a TLS kockázatának csökkentése érdekében.

A tumorlízis-szindróma veszélye több tényező, pl. a komorbiditások, különösen a csökkent vesefunkció (kreatinin-clearance [CrCl] <80 ml/perc), és a tumortömeg miatt is folyamatosan fennáll. A splenomegalia hozzájárulhat a TLS általános kockázatához. A kockázat a venetoklax-kezelés eredményeként bekövetkező tumortömeg-csökkenéssel párhuzamosan mérséklődhet (lásd 4.4 pont).

A venetoklax-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a tumor-terhelés értékelését, többek között radiológiai vizsgálatokkal (pl. CT). Értékelni kell a vérkémiái paramétereiket (kálium, húgysav, foszfor, kalcium és kreatinin), és a fennálló eltéréseket korrigálni kell.

A 3. táblázat a venetoklax-kezelés alatt javasolt TLS-profilaxist és monitorozást írja le a klinikai vizsgálati adatok alapján meghatározott tumortömeg szerint (lásd 4.4. pont). Emellett minden társbetegséget figyelembe kell venni a kockázatalapú profilaxis és monitorozás beállításakor, a járóbeteg- és a kórházi ellátás során is.

3. táblázat: Az ajánlott TLS-profilaxis a CLL-ben szenvedő betegek tumortömege alapján

Tumortömeg		Profilaxis		Vérkémi paraméterek monitorozása ^{c,d}
		Hidrálás ^a	Anti-hyperurikaemiás szerek ^b	A vizsgálatok beállítása és gyakorisága
Kis	Minden nyirokcsomó <5 cm ÉS ALC <25 x10 ⁹ /l	Szájon keresztül (1,5-2 l)	allopurinol	Járóbeteg <ul style="list-style-type: none"> Az első 20 mg és 50 mg-os adagnál: bevétel előtt, bevétel után 6–8 órával, bevétel után 24 órával További dózisznövelésnél: bevétel előtt
Közepes	Bármely nyirokcsomó 5 cm-től <10 cm-ig VAGY ALC ≥25 x10 ⁹ /l	Szájon keresztül (1,5-2 l) és további intravénás adagolás megfontolandó	allopurinol	Járóbeteg <ul style="list-style-type: none"> Az első 20 mg és 50 mg-os adagnál: bevétel előtt, bevétel után 6–8 órával, bevétel után 24 órával További dózisznövelésnél: bevétel előtt Az első 20 mg és 50 mg-os adagnál: A hospitalizáció megfontolandó azoknál a betegeknél, akiknél a CrCl <80 ml/perc, a kórházi monitorozást lásd lejjebb
Nagy	Bármely nyirokcsomó ≥10 cm VAGY ALC ≥25 x10 ⁹ /l ÉS bármely nyirokcsomó ≥5 cm	Szájon keresztül (1,5-2 l) és intravénásan (150–200 ml/óra amíg tolerált)	allopurinol; raszburikáz adása megfontolandó, ha a kiinduláskor a húgysavszint emelkedett	Kórházban <ul style="list-style-type: none"> Az első 20 mg és 50 mg-os adagnál: bevétel előtt, bevétel után 4, 8, 12 és 24 órával Járóbeteg <ul style="list-style-type: none"> További dózisznövelésnél: bevétel előtt, bevétel után 6–8 órával, bevétel után 24 órával

ALC = abszolút lymphocytaszám; CrCl = kreatinin-clearance.

^aKérje meg betegét, hogy már a dózisztitrálás kezdetét megelőzően 2 nappal, valamint a dózisztitrálás szakaszában végig igyon naponta több vizet, különösen a kezdődózis bevitelét, valamint minden további dóziszemelést megelőző napon, illetve az adott dóziszemelés napján. Ha a szájon át történő hidrálás nem megoldható, alkalmazzon intravénás hidrálást.

^bAz allopurinol vagy xantin-oxidáz inhibitor adását a venetoklax-kezelés előtt 2–3 nappal kezdje el.

^cA vérkémi paramétereket (kálium, húgysav, foszfor, kalcium, és kreatinin) valós időben értékelje.

^dA további dóziszemelésekkor a vérkémi paraméterek értékeit a 6–8. órában és a 24. órában monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiknél továbbra is fennáll a TLS kockázata.

Dózismódosítások a tumorlízis-szindróma és egyéb toxicitások miatt

Krónikus lymphoid leukaemia

A toxicitások miatt szükség lehet az adagolás szüneteltetésére és/vagy a dózis csökkentésére. A venetoklaxszal kapcsolatos toxicitások miatt ajánlott dózismódosításokról lásd a 4. és 5. táblázatot.

4. táblázat: A toxicitások^a előfordulása miatt javasolt venetoklax-dózismódosítások CLL-ben

Esemény	Előfordulás	Teendő
Tumorkémiás-szindróma		
Megváltozott vérkémiái paraméterek vagy TLS-re utaló tünetek	Bármikor	Tartsa vissza a következő napi adagot. Ha az utolsó dózist követő 24–48 órán belül helyreáll, akkor a kezelés változatlan dózissal folytatható.
		Olyan vérkémiái változások esetén, amelyek rendezéséhez több mint 48 órára van szükség, a kezelést csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 5. táblázat).
		Bármilyen klinikai TLS ^b esetén a TLS kezelése után a terápiát csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 5. táblázat).
Nem hematológiai toxicitás		
3-as vagy 4-es súlyossági fokú nem hematológiai toxicitás	1. előfordulás	Szüneteltesse a venetoklax adását. Amikor a toxicitás 1-es súlyossági fokúra enyhül, vagy megszűnik, a venetoklax-kezelés változatlan dózissal folytatható. Az adagolás módosítása nem szükséges.
	2. és további előfordulás	Szüneteltesse a venetoklax adását. Kövesse a 5. táblázatban leírt, dóziscsökkentésre vonatkozó irányelveket, amikor az esemény megszűnése után újratekinti a venetoklax-kezelést. Az orvos nagyobb mértékű dóziscsökkentés mellett is dönthet.
Hematológiai toxicitás		
3. súlyossági fokú neutropénia fertőzéssel vagy lázzal; vagy 4. súlyossági fokú hematológiai toxicitás (kivéve lymphopenia)	1. előfordulás	Szüneteltesse a venetoklax adását. A neutropeniával kapcsolatos fertőzések kockázatának csökkentése érdekében granulocytakolónia stimuláló faktort (G-CSF) lehet a venetoklax mellett adni, ha az klinikailag indikált. Amikor a toxicitás 1-es súlyossági fokúra enyhül, vagy megszűnik, a venetoklax-kezelés változatlan dózissal folytatható.
	2. és további előfordulás	Szüneteltesse a venetoklax adását. Fontolja meg a G-CSF klinikailag indikált használatát. Kövesse a 5. táblázatban leírt, dóziscsökkentésre vonatkozó irányelveket, amikor az esemény megszűnése után újratekinti a venetoklax-kezelést. Az orvos nagyobb mértékű dóziscsökkentés mellett is dönthet.
Mérlegelni kell a venetoklax-kezelés befejezését azoknál a betegeknél, akiknél több mint 2 hétig 100 mg alá kell csökkenteni az adagot.		
^a A nemkívánatos eseményeket az NCI CTCAE 4.0 verzió alapján osztályozták.		
^b A klinikai TLS definíciója az olyan laboratóriumi TLS, amelynek klinikai következményei vannak, például akut veseelégtelenség, szívritmuszavar vagy görcsroham és/vagy hirtelen halál (lásd 4.8 pont).		

5. táblázat: Dózismódosítás tumorlízis-szindróma és egyéb toxicitások esetén CLL-es betegeknél

A kezelés megszakításakor alkalmazott dózis (mg)	Adagolás újratekintésekor alkalmazandó dózis (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a A módosított adagot 1 hétig kell alkalmazni a dózis növelése előtt.	

Azoknál a betegeknél, akiknél a dózisztitrálás első 5 hetében több mint 1 hétig megszakították az adagolást, illetve akiknél a dózisztitrálás szakaszát követően több mint 2 hétig szakították meg a kezelést, a tumorlízis-szindróma kockázatát újra kell értékelni annak eldöntése érdekében, hogy csökkentett dózissal kell-e újratekinteni az adagolást (pl. a dózisztitrálás legalsó vagy valamely közbülső szintjéről; lásd 5. táblázat).

Akut myeloid leukaemia

A venetoklax napi dózisának titrálása 3 nap, azacitidin vagy decitabin mellett (lásd 2. táblázat).

Követni kell az alábbiakban felsorolt profilaktikus intézkedéseket:

A venetoklax-terápia indítása előtt a fehérvérsejtszámnak minden betegnél $25 \times 10^9/l$ alatt kell lennie, és citoredukciós eljárásra is szükség lehet a kezelés előtt.

Minden betegnek megfelelően hidratálnak kell lennie, valamint hyperurikaemia elleni szereket kell kapni a venetoklax első adagja előtt és a dózisztitrálási fázis alatt.

A venetoklax-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a vérkémiát (kálium, húgysav, foszfor, kalcium és kreatinin) és korrigálni kell az esetlegesen fennálló rendellenességeket.

A vérkémiát monitorozni kell a TLS szempontjából az első adag beadása előtt, a dózisztitrálási fázisban az egyes új dózisok után 6 és 8 órával, és a végleges dózis elérése után 24 órával.

Azoknál a betegeknél, akiknél TLS kockázati tényező áll fenn (például keringő blasztok, magas leukaemiás terhelés a csontvelőben, megnövekedett kezelés előtti laktát-dehidrogenáz [LDH] szint, vagy csökkent vesefunkció), fontolóra kell venni a további intézkedéseket, beleértve a fokozott laboratóriumi monitorozást és a venetoklax kezdődózisának csökkentését.

A vérképet rendszeresen monitorozni kell a cytopeniák helyreállításáig. A dózis módosítása és az adagolás felfüggesztése cytopenia miatt a remissziós állapottól függ. A dózis mellékhatások esetén alkalmazandó módosításait a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat: Ajánlott dózismódosítás mellékhatások esetén, AML-ben szenvedő betegeknél

Mellékhatás	Megjelenése	Dózismódosítás
Hematológiai mellékhatások		
4-es súlyossági fokú neutropenia (ANC < 500/mikroliter) lázzal vagy fertőzéssel, illetve anélkül; vagy 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia (vérlemezkeszám <25 × 10 ³ /mikroliter)	A remisszió elérése előtt jelenik meg ^a	Legtöbb esetben nincs szükség a venetoklax és azacitidin vagy decitabin kombináció adagolásának felfüggesztésére a cytopenia miatt, a remisszió elérése előtt.
	A remisszió elérését követően jelenik meg először és legalább 7 napig tart	Halassa el a venetoklax és azacitidin vagy decitabin kombináció következő ciklusát és monitorozza a vérképet. Alkalmazzon granulocita-kolónia stimuláló faktort (G-CSF) a neutropeniára, ha az klinikailag indikált. 1-es vagy 2-es súlyossági fokra javulás esetén folytassa a venetoklax azacitidinnel vagy decitabinnal együtt történő alkalmazását ugyanazzal a dózissal.
	A remisszió elérése után többször, ciklusokban fordul elő és legalább 7 napig tart	Halassa el a venetoklax és azacitidin vagy decitabin kombináció következő ciklusát és monitorozza a vérképet. Alkalmazzon G-CSF-et a neutropeniára, ha az klinikailag indikált. 1-es vagy 2-es súlyossági fokra javulás esetén folytassa a venetoklax azacitidinnel vagy decitabinnal együtt történő alkalmazását ugyanazzal a dózissal, és a következő ciklusokban csökkentse a venetoklax alkalmazásának időtartamát 7 nappal, azaz 28 nap helyett 21 napra. További információkért lásd az azacitidin alkalmazási előírását.
Nem hematológiai mellékhatások		
3-as vagy 4-es súlyossági fokú nem hematológiai toxicitás	Bármikor megjelenhet	Szakítsa meg a venetoklax alkalmazását, ha a szupportív kezelés nem hoz javulást. 1-es súlyossági fokra vagy a kiindulási szintre javulás esetén folytassa a venetoklax alkalmazását ugyanazzal a dózissal.
^a Fontolja meg a csontvelő értékelését.		

Dózismódosítás CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

A venetoklax egyidejű alkalmazása erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal növeli a venetoklax expozíciót (C_{max} és AUC) és növelheti a tumorlízis-szindróma kockázatát a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában, és az egyéb toxicitások kockázatát (lásd 4.5 pont).

CLL-ben szenvedő betegeknél: a venetoklax egyidejű alkalmazása erős CYP3A-gátlókkal ellenjavallt a kezelés kezdetén és a dózisztitrálási fázisban (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Minden betegnél: ha CYP3A-gátló alkalmazása elengedhetetlen, kövesse a gyógyszerinterakciók kezelésére vonatkozó ajánlásokat, amelyeket a 7. táblázat foglal össze. A betegeknél szorosabban kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket, és az adag további módosítására is szükség lehet. A venetoklaxnak a CYP3A-inhibitor alkalmazásának kezdete előtt alkalmazott dózisének az inhibitor adagolásának leállítását követően 2-3 nappal kell visszaállítani (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

7. táblázat: A venetoklax CYP3A-inhibitorokkal való lehetséges kölcsönhatásainak kezelése

Inhibitor	Fázis	CLL	AML
Erős CYP3A-gátló	Terápiaindítás és dózisztitrálási szakasz	Ellenjavallt	1. nap – 10 mg 2. nap – 20 mg 3. nap – 50 mg 4. nap – 100 mg vagy kevesebb
	Állandó napi dózis (Dózisztitrálási fázist követően)	Csökkentse a venetoklax adagját 100 mg-ra vagy kevesebbre (vagy legalább 75%-kal, ha már más okból módosításra került)	
Közepesen erős CYP3A-gátló^a	Mind	Csökkentse a venetoklax adagját legalább 50%-kal	
^a CLL-es betegek esetében kerülje a venetoklax egyidejű használatát a közepesen erős CYP3A-gátlókkal a terápiaindításkor és a dózisztitrálás szakaszában. Fontolja meg alternatív gyógyszerek alkalmazását vagy csökkentse a venetoklax dózist a táblázatban leírtak szerint.			

Kihagyott adag

Amennyiben egy beteg a megszokott alkalmazási időhöz képest legfeljebb 8 órán belül hagyja ki a venetoklax egy adagját, akkor a kihagyott adagot a betegnek ugyanazon a napon, amilyen hamar csak lehet, be kell vennie. Ha már több mint 8 óra telt el az esedékesség óta, akkor a kihagyott adagot nem veheti be, hanem a következő napon kell visszatérnie a megszokott adagolási rendhez.

Amennyiben egy beteg a gyógyszer bevétele után hány, ugyanazon a napon nem szabad újabb adagot bevennie. A beteg a következő előírt adagot másnap, a szokásos időben vegye be.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥65 év) nincs szükség speciális dózismódosításra (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

A csökkent vesefunkciójú (CrCl <80 ml/perc) betegeknél az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás időszakában intenzívebb profilaxis és monitorozás válhat szükségessé a tumorlízis-szindróma kockázatának csökkentése érdekében (lásd fent „A tumorlízis-szindróma (TLS) megelőzése”). A venetoklaxot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl ≥15 ml/perc és <30 ml/perc) csak akkor szabad alkalmazni, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat, illetve a betegeket a tumorlízis-szindróma fokozott kockázata miatt szorosan monitorozni kell a TLS-re utaló jelek felismerése érdekében (lásd 4.4 pont).

Nincs szükség az adag módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú (CrCl ≥15 ml/perc és <90 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem javasolt dózismódosítást végezni enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeket a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában szorosan kell monitorozni a toxicitásra utaló jelek felismerése érdekében (lásd 4.8 pont).

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél legalább 50%-os dóziscsökkentés javasolt a kezelés teljes időtartama alatt (lásd 5.2 pont). Ezeket a betegeket szorosan kell monitorozni a toxicitásra utaló jelek felismerése érdekében (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A venetoklax biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Venclyxto filmtabletta szájon át alkalmazandó. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a tablettát egészben, vízzel nyeljük le, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban. A tablettákat étellel kell bevenni a hatás elmaradásának kockázatát elkerülendő (lásd 5.2 pont). A tablettákat nem szabad szétrágni, összezúzni, összetörni lenyelés előtt.

A dózisztitrálás időszakában a venetoklaxot reggel kell bevenni a laboratóriumi monitorozás elősegítése érdekében.

A venetoklax-kezelés során kerülni kell a grapefruit és grapefruit tartalmú készítmények, a keserű narancs és a csillaggyümölcs (karambola) fogyasztását (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

CLL-es betegeknél erős CYP3A-inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Minden betegnél: közösleges orbáncfű tartalmú készítmények egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tumorlízis-szindróma

A venetoklax-kezelés során előfordult tumorlízis-szindróma, köztük halálos kimenetelű esetek és dialízist igénylő veseelégtelenség is (lásd 4.8 pont).

A venetoklax a tumortömeg gyors csökkenését okozhatja, így a terápiaindításkor és adózisztitrálás alatt fennáll a tumorlízis-szindróma veszélye. Az elektrolitszintek tumorlízis-szindrómának megfelelő, azonnali kezelést igénylő változásai korán, a venetoklax első adagját és minden egyes dózisznövelést követően már 6-8 óra elteltével kialakulhatnak. A forgalomba hozatalt követően TLS-t, beleértve a halálos kimenetelű eseményeket jelentettek, egyszeri 20 mg-os venetoklax adag után. A TLS megelőzésének és kockázatának csökkentése érdekében a 4.2 pontban leírt információkat, beleértve a kockázatértékelést, a profilaktikus intézkedéseket, a dózisztitrálást és a dózismódosítás ütemezését, a laboratóriumi értékek monitorozását és a gyógyszerkölcsonhatásokkal kapcsolatos intézkedéseket követni kell.

A tumorlízis-szindróma veszélye több tényező, többek között a komorbiditások (különösen a csökkent vesefunkció), a tumortömeg és CLL-ben kialakuló splenomegalia miatt is folyamatosan fennáll.

Minden betegnél fel kell mérni a kockázatot és megfelelő tumorlízis-szindróma profilaxist kell alkalmazni, beleértve a hidrálást és az antihyperurikaemiás kezelést. Monitorozni kell a vérkémiiai paramétereket és az eltéréseket azonnal kezelni kell. Az általános kockázat fokozódásával intenzívebb intézkedéseket (intravénás folyadékpótlás, gyakori intervallumú monitorozás, hospitalizáció) kell foganatosítani. Az adagolást szüneteltetni kell, ha szükséges. A venetoklax-kezelés újratekintésekor a dózismódosítási útmutatást kell követni (lásd 4. és 5. táblázat). Követni kell a „A tumorlízis-szindróma (TLS) megelőzése” című részben található utasításokat (4.2 pont).

Ennek a gyógyszernek az egyidejű alkalmazása erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal növeli a venetoklax expozíciót és növelheti a tumorlízis-szindróma kockázatát a kezelés kezdetén és a dózistitrálás időszakában (lásd 4.2 és 4.3 pont). Továbbá, a P-gp- vagy BCRP-gátlók növelhetik a venetoklax expozíciót (lásd 4.5 pont).

Neutropenia és fertőzések

A venetoklax-kezelésben részesülő CLL-es betegeknél 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropeniát jelentettek a rituximabbal vagy obinutuzumabbal kombinációban végzett klinikai vizsgálatokban és a monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

AML-es betegeknél gyakori a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropenia a kezelés megkezdése előtt. A neutrofilszám rosszabbodhat a venetoklax hipometiláló szerekkel kombinált alkalmazása esetén. A neutropenia visszatérhet a további kezelési ciklusokban.

A kezelés során mindvégig ellenőrizni kell a teljes vérképet. Súlyos neutropeniában szenvedő betegeknél javasolt az adagolás felfüggesztése vagy a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont).

Beszámoltak súlyos fertőzésekről, beleértve a halálos kimenetelű sepsist is (lásd 4.8 pont). Fertőzés jeleire és tüneteire irányuló monitorozás szükséges. Fertőzés gyanúja esetén azonnali kezelést kell kezdeni, beleértve antimikrobiális szerek alkalmazását, az adagolás felfüggesztését vagy csökkentését, valamint a növekedési faktorok (pl. G-CSF) használatát, ahogy megfelelőnek ítélik (lásd 4.2 pont).

Immunizálás

A venetoklax-kezelés során vagy azt követően nem vizsgálták az élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát és hatásosságát. Élő kórokozókat tartalmazó vakcinát a kezelés során, és azt követően egészen a B-sejtek regenerálódásáig nem szabad beadni.

CYP3A-induktorok

A CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása csökkent venetoklax expozícióhoz, és ennek következtében a hatástalanság kockázatához vezethet. A venetoklax erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.3 és a 4.5 pont).

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a venetoklax-kezelés alatt nagyon hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A venetoklaxot elsősorban a CYP3A metabolizálja.

Hatóanyagok, melyek a venetoklax plazmakoncentrációját módosíthatják

CYP3A-inhibitorok

400 mg napi egyszer alkalmazott ketokonazol, egy erős CYP3A-, P-gp- és BCRP-inhibitor egyidejű alkalmazása 7 napon keresztül 11 betegnél 2,3-szeresére növelte a venetoklax C_{max} -értékét és 6,4-szeresére az AUC-értékét. 50 mg napi egyszer alkalmazott ritonavir, egy erős CYP3A- és P-gp-

inhibitor egyidejű alkalmazása 14 napig 6 egészséges alanynál 2,4-szeresére növelte a venetoklax C_{max} -értékét és 7,9-szeresére az AUC-értékét. A venetoklax 400 mg-os adagjának önmagában való alkalmazásához képest a 300 mg pozakonazol (egy erős CYP3A- és P-gp-gátló) 50 mg és 100 mg venetoklaxszal 7 napig történő együttes alkalmazása 12 beteg esetében a venetoklax C_{max} -értékét sorrendben 1,6-szeresére és 1,9-szeresére, az AUC értékét pedig sorrendben 1,9-szeresére és 2,4-szeresére növelte. A venetoklax egyidejű alkalmazása egyéb erős CYP3A4-inhibitorokkal előreláthatóan a venetoklax AUC-értékét átlagosan 5,8-7,8-szeresére növeli.

Azon betegek esetében, akiknél szükséges a venetoklax egyidejű alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin, ritonavir) vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ciprofloxacín, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil), a venetoklaxot a 7. táblázatban leírtak szerint kell adagolni. A betegeknél szorosabban kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket, és szükséges lehet az adag további módosítása. A venetoklaxnak a CYP3A-inhibitor alkalmazásának kezdete előtt adagolt dózist az inhibitor adagolásának leállítását követően 2-3 nappal kell visszaállítani (lásd 4.2 pont).

CYP3A-inhibitor tartalmuk miatt a venetoklax-kezelés során kerülni kell a grapefruit és grapefruit-tartalmú készítmények, a keserű narancs és a csillaggyümölcs (karambola) fogyasztását.

P-gp- és BCRP-inhibitorok

A venetoklax a P-gp és a BCRP szubsztrátja. 600 mg egyszeri dózisban alkalmazott rifampicin, egy P-gp-inhibitor egyidejű alkalmazása 11 egészséges alanynál 106%-kal növelte a venetoklax C_{max} -értékét és 78%-kal az AUC-értékét. A venetoklax és P-gp- vagy BCRP-inhibitorok együttes alkalmazását a kezelés megkezdésekor és a dózistitralás időszakában kerülni kell, amennyiben P-gp- és BCRP-inhibitor alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.4 pont).

CYP3A-induktorok

600 mg napi egyszer alkalmazott rifampicin, egy erős CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása 13 napig 10 egészséges alanynál 42%-kal csökkentette a venetoklax C_{max} -értékét és 71%-kal csökkentette az AUC-értékét. Kerülni kell a venetoklax egyidejű alkalmazását erős CYP3A-induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin) vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal (pl. boszentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin). Ilyen esetekben megfontolandó kisebb CYP3A-indukciós potenciállal rendelkező alternatív kezelés alkalmazása. A közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények alkalmazása ellenjavallt venetoklax-kezelés során, mivel csökkenhet a hatásosság (lásd 4.3 pont).

Azitromicin

Egy 12 egészséges vizsgálati alanyal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban az első napon adott 500 mg azitromicint követően napi egyszeri 250 mg azitromicin együttes alkalmazása 4 napig 25%-kal csökkentette a venetoklax C_{max} -értékét, és 35%-kal az AUC-értékét. Az azitromicin rövid távú alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra a venetoklaxszal történő egyidejű alkalmazás esetén.

Gyomorsavcsökkentő szerek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a gyomorsavcsökkentő szerek (pl. protonpumpa-gátlók, H₂-receptor antagonisták, antacidumok) nem befolyásolják a venetoklax biohasznosulását.

Epesavkötők

Epesavkötők venetoklaxszal való együttes adása nem javasolt, mivel ez csökkentheti a venetoklax felszívódását. Ha egy epesavkötőt együtt kell adni a venetoklaxszal, az epesavkötő alkalmazási előírását kell követni az interakció kockázatának csökkentése érdekében, és a venetoklaxot legalább 4-6 órával a savkötő bevétele után kell alkalmazni.

Szerek, amelyeknek a plazmakoncentrációját a venetoklax megváltoztathatja

Warfarin

Egy három egészséges önkéntesen végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban az egyszeri dózisban adagolt 400 mg venetoklax 5 mg warfarinnal együtt adva 18-28%-kal növelte az R-warfarin és az S-warfarin C_{max} - és AUC-értékét. Mivel a venetoklaxot nem adagolták a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig, a warfarin-kezelésben részesülő betegeknél javasolt a nemzetközi normalizált arányszám (INR) szoros monitorozása.

A P-gp, BCRP és OATP1B1 szubsztrátjai

A venetoklax P-gp-, BCRP- és gyenge OATP1B1-inhibitor *in vitro*. Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban egyszeri 100 mg venetoklax 0,5 mg digoxinnal, egy erős P-gp-szubsztráttal való egyidejű alkalmazása a digoxin C_{max} -értékének 35%-os növekedését és a digoxin AUC-értékének 9%-os növekedését eredményezte. Kerülni kell a szűk terápiás indexű P-gp vagy BCRP-szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, everolimusz, sziolimusz) venetoklaxszal való egyidejű alkalmazását.

Ha szükséges egy szűk terápiás indexű P-gp- vagy BCRP-szubsztrát alkalmazása, elővigyázatosság szükséges. A gyomor-bélrendszerben a gátlásra érzékeny, *per os* P-gp- vagy BCRP-szubsztrát (pl. dabigatrán etexilát) alkalmazását a venetoklax alkalmazásától időben a lehető legjobban el kell választani a potenciális interakció minimálisra csökkentése érdekében.

Egy sztatin (OATP-szubsztrát) venetoklaxszal való egyidejű alkalmazása esetén a sztatinnal összefüggő toxicitás szoros monitorozása javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

A Venclyxto szedése alatt, valamint a kezelés befejezése után legalább 30 napig a nőknek kerülniük kell a teherbe esést. Ezért a fogamzóképes nőknek nagyon hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a venetoklax-kezelés során és a kezelés abbahagyása után még 30 napig. Jelenleg nem ismert, hogy a venetoklax csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlás hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek mechanikus fogamzásgátlást is alkalmazniuk kell.

Terhesség

Állatokon végzett embrio-foetalis toxicitási vizsgálatok alapján (lásd 5.3 pont) a terhes nőknél alkalmazott venetoklax károsíthatja a magzatot.

A venetoklax terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre megfelelő és jól kontrollált adatok. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Venclyxto alkalmazása nem javasolt terhesség idején, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak nagyon hatásos fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a venetoklax vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A szoptatott gyermekre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

A Venclyxto-kezelés ideje alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a venetoklax termékenységre kifejtett hatásáról. Klinikailag releváns expozíció esetén kutyáknál a herékre gyakorolt irreverzibilis toxicitást figyeltek meg, így lehetséges, hogy a venetoklax-kezelés veszélyezteti a férfiak fertilitását (lásd 5.3 pont). A kezelés megkezdése előtt bizonyos férfi betegeknél mérleghető a spermium levételére és tárolására vonatkozó tanácsadás.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Venclyxto nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A venetoklax-kezelésben részesülő betegek némelyikénél fáradtságról és szédülésről számoltak be, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetői és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek értékelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Krónikus lymphoid leukaemia

A Venclyxto összesített biztonságossági profilja 758, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő beteg adatain alapul, akiket klinikai vizsgálatokban venetoklax és obinutuzumab vagy rituximab kombinációval vagy venetoklax monoterápiával kezeltek. A biztonságossági analízis során két III. fázisú (CLL14 és MURANO), két II. fázisú (M13-982 és M14-032) és egy I. fázisú (M12-175) vizsgálatban részt vevő betegek adatait elemezték. A CLL14 egy randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben 212, korábban még nem kezelt, komorbid CLL-ben szenvedő beteg kapott venetoklaxot obinutuzumabbal kombinálva. A MURANO egy randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben 194, korábban már CLL-terápiában részesült beteg kapott venetoklaxot rituximabbal kombinálva. A II. fázisú és I. fázisú vizsgálatokban 352, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, korábban már kezelt beteg részesült venetoklax monoterápiában, köztük 212 17p deléciót hordozó beteg és 146 olyan beteg, akinél nem volt sikeres a megelőző B-sejt receptor jelút gátlás (lásd 5.1 pont).

Venetoklax-kezelésben részesülő betegeknél súlyossági foktól függetlenül a leggyakrabban előforduló mellékhatás ($\geq 20\%$) az obinutuzumabbal vagy rituximabbal végzett kombinációs vizsgálatokban a neutropenia, a hasmenés és a felső légúti fertőzés volt. A venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatás a neutropenia/neutrophil sejtszám csökkenése, a hasmenés, az émelygés, az anaemia, a fáradtság és a felső légúti fertőzés volt.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ($\geq 2\%$) a venetoklax-kezelésben obinutuzumabbal vagy rituximabbal kombinálva részesülő betegeknél a pneumonia, a sepsis, a lázas neutropenia és a tumorlízis-szindróma volt. A monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ($\geq 2\%$) a pneumonia és a lázas neutropenia volt.

Akut myeloid leukaemia

A Venclyxto összesített biztonságossági profilját 314 újonnan diagnosztizált akut myeloid leukemiában (AML) szenvedő beteg adatai alapján állították fel, akiket klinikai vizsgálatokban venetoklax és hipometiláló szerek (azacitidin vagy decitabin) kombinációjával kezeltek (VIALE-A III. fázisú randomizált és M14-358 I. fázisú nem randomizált vizsgálat).

A VIALE-A vizsgálatban a venetoklax és azacitidin kombinációval kezelt betegek esetében a leggyakrabban előforduló mellékhatások ($\geq 20\%$, bármely súlyossági fok) a következők voltak: thrombocytopenia, neutropenia, lázas neutropenia, hányinger, hasmenés, hányás, anaemia, fáradtság, pneumonia, hypokalaemia és csökkent étvágy.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ($\geq 5\%$) a venetoklax és azacitidin kombinációval kezelt betegeknél a lázas neutropenia, a pneumonia, a sepsis és a haemorrhagia volt.

A M14-358 vizsgálatban a venetoklax és decitabin kombinációval kezelt betegek esetében a leggyakrabban előforduló mellékhatások ($\geq 20\%$, bármely súlyossági fok) a következők voltak: thrombocytopenia, lázas neutropenia, hányinger, haemorrhagia, pneumonia, hasmenés, fáradtság, szédülés/ájulás, hányás, neutropenia, hypotonia, hypokalaemia, csökkent étvágy, fejfájás, hasi fájdalom és anaemia. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ($\geq 5\%$) a lázas neutropenia, a pneumonia, a bacteriaemia és a sepsis volt.

A VIALE-A vizsgálatban a 30 napos mortalitási arány 7,4% (21/283) volt a venetoklax és azacitidin kombináció alkalmazása esetén, és 6,3% (9/144) volt a placebo és azacitidin karon.

Az M14-358 vizsgálatban a 30 napos mortalitási arány 6,5% (2/31) volt a venetoklax és decitabin kombináció alkalmazása esetén.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások listája az alábbiakban található a MeDRA szerinti szervrendszer és gyakorisági kategóriákra bontva. A gyakoriság meghatározás szerint lehet nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

Krónikus lymphoid leukaemia

CLL-ben szenvedő betegeknél a Venclyxto obinutuzumabbal vagy rituximabbal kombinációban, vagy monoterápiaként történő alkalmazása során előforduló mellékhatások gyakoriságát a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A venetoklaxszal kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszerek szerinti osztályozás	Gyakoriság	Összes súlyossági fok ^a	Súlyossági fok $\geq 3^a$
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	pneumonia felső légúti fertőzés	
	Gyakori	sepsis húgyúti fertőzés	sepsis pneumonia húgyúti fertőzés felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	neutropenia anaemia lymphopenia	neutropenia anaemia
	Gyakori	lázás neutropenia	lázás neutropenia lymphopenia
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hyperkalaemia hyperphosphataemia hypocalcaemia	
	Gyakori	tumorlízis-szindróma hyperurikaemia	tumorlízis-szindróma hyperkalaemia hypophosphataemia

			hypocalcaemia hyperurikaemia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasmenés hányás émelygés székrekedés	
	Gyakori		hasmenés hányás émelygés
	Nem gyakori		székrekedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság	
	Gyakori		fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	emelkedett vér kreatininszint	
	Nem gyakori		emelkedett kreatininszint a vérben
^a Kizárólag a klinikai vizsgálatok során észlelt legnagyobb gyakoriság került jelentésre (a CLL14, a MURANO, az M13-982, az M14-032 és az M12-175 vizsgálatok alapján).			

Akut myeloid leukaemia

AML-ben szenvedő betegeknél a Venclyxto hipometiláló szerekkel kombinációban történő alkalmazása során előforduló mellékhatások gyakoriságát a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat: A venetoklaxszal kezelt, AML-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Összes súlyossági fok ^a	Súlyossági fok $\geq 3^a$
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	pneumonia ^b sepsis ^b húgyúti fertőzés	pneumonia ^b sepsis ^b
	Gyakori		húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	neutropenia ^b lázás neutropenia anaemia ^b thrombocytopenia ^b	neutropenia ^b lázás neutropenia anaemia ^b thrombocytopenia ^b
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypokalaemia csökkent étvágy	hypokalaemia
	Gyakori	tumorlízis-szindróma	csökkent étvágy
	Nem gyakori		tumorlízis-szindróma
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	szédülés/ájulás ^b fejfájás	
	Gyakori		szédülés/ájulás ^b
	Nem gyakori		fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypotonia haemorrhagia ^b	haemorrhagia ^b
	Gyakori		hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	dyspnoe	
	Gyakori		dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger hasmenés hányás stomatitis hasi fájdalom	
	Gyakori		hányinger hasmenés hányás
	Nem gyakori		stomatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	cholecystitis/cholelithiasis ^b	cholecystitis/ sholelithiasis ^b
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	arthralgia	
	Nem gyakori		arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság asthenia	
	Gyakori		fáradtság asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	testtömegcsökkenés bilirubinvérszint-emelkedés	
	Gyakori		testtömegcsökkenés bilirubinvérszint-emelkedés
^a Kizárólag a klinikai vizsgálatok során észlelt legnagyobb gyakoriság került jelentésre (a VIALE-A és az M14-358 vizsgálatok alapján). ^b Többféle mellékhatást foglal magába.			

A kezelés felfüggesztése és dóziscsökkentés mellékhatások miatt

Krónikus lymphoid leukaemia

A CLL14, illetve a MURANO vizsgálatban a venetoklax és obinutuzumab, illetve a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 16%-ánál állították le a kezelést mellékhatások miatt. A venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a betegek 11%-ánál szakították meg a kezelést mellékhatások miatt.

A CLL14 vizsgálatban a venetoklax és obinutuzumab kombinációval kezelt betegek 21%-ánál, a MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 15%-ánál, a venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a betegek 14%-ánál kellett csökkenteni az adagokat mellékhatások miatt.

A CLL14 vizsgálatban a venetoklax és obinutuzumab kombinációval kezelt betegek 74%-ánál, míg a MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 71%-ánál kellett felfüggeszteni az adagolást mellékhatások miatt, a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia volt (41% a CLL14 vizsgálatban, 43% a MURANO vizsgálatban). A venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a betegek 40%-ánál kellett felfüggeszteni az

adagolást mellékhatások miatt, a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia (5%) volt.

Akut myeloid leukaemia

A VIALE-A vizsgálatban a venetoklax alkalmazását a venetoklax és azacitidin kombinációval kezelt betegek 24%-ánál kellett leállítani mellékhatások miatt. A venetoklax dózisát a betegek 2%-ánál kellett csökkenteni mellékhatások miatt. A venetoklax adagolását a betegek 72%-ánál kellett felfüggeszteni mellékhatások miatt. Azoknál a betegeknél, akiknél a csontvelő leukaemiamentessé vált, 53% esetén felfüggeszték az adagolást az ANC <500/mikroliter érték miatt. A venetoklax adagolásának felfüggesztését eredményező leggyakoribb mellékhatás (>10%) a lázas neutropenia, a neutropenia, a pneumonia és a thrombocytopenia volt.

Az M14-358 vizsgálatban a venetoklax és decitabin kombinációval kezelt betegek 26%-ánál kellett leállítani a kezelést mellékhatások miatt. A dózist a betegek 6%-ánál kellett csökkenteni mellékhatások miatt. Az adagolást a betegek 65%-ánál kellett felfüggeszteni mellékhatások miatt; a venetoklax adagolásának felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$) a következők voltak: lázas neutropenia, neutropenia/csökkent neutrofilszám, pneumonia, csökkent vérlemezkeszám és csökkent fehérvérsejtszám.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-szindróma fontos azonosított kockázat a venetoklax-kezelés megkezdésekor.

Krónikus lymphoid leukaemia

Az első I. fázisú dóziskereső vizsgálatokban, amelyekben a titrálási fázis rövidebb (2-3 hét), a kezdő dózis pedig magasabb volt, a tumorlízis-szindróma incidenciája 13% volt (10/77; 5 laboratóriumi TLS; 5 klinikai TLS), köztük 2 halálos kimenetelű esettel és 3 betegnél akut veseelégtelenséggel, melyből 1 dialízist igényelt.

A tumorlízis-szindróma kockázata csökkent az adagolási séma felülvizsgálatával és a profilaxis és a monitorozás módosításával. A venetoklax klinikai vizsgálataiban azokat a betegeket, akiknél bármely mérhető nagyságú nyirokcsomó ≥ 10 cm volt, illetve azokat, akiknél az ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ és bármely mérhető nagyságú nyirokcsomó ≥ 5 cm volt, a titrálási időszakban hospitalizálták a 20 mg és 50 mg adag adásának első napján, az intenzívebb hidrálás és monitorozás érdekében (lásd 4.2 pont).

Annál a 168, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegnél, akiknél a kezelést napi 20 mg adaggal kezdték, és 5 hét alatt napi 400 mg-ra emelték az M13-982 és az M14-032 vizsgálatban, a tumorlízis-szindróma aránya 2% volt. Mindegyik eset laboratóriumi tumorlízis-szindróma volt (olyan laboratóriumi eltérések, melyek esetében 24 órán belül történő mérésekkel az alábbi kritériumok közül legalább kettő teljesült: kálium: >6 mmol/l, húgysav: >476 μ mol/l, kalcium: $<1,75$ mmol/l vagy foszfor: $>1,5$ mmol/l; vagy tumorlízis-szindróma eseményként jelentett eltérés), és olyan betegeknél fordultak elő, akiknek ≥ 5 cm méretű nyirokcsomója, és $\geq 25 \times 10^9/l$ ALC-értékük volt. Klinikai következményekkel pl. akut veseelégtelenséggel, szívritmuszavarral, vagy hirtelen halállal és/vagy a görcsrohammal járó tumorlízis-szindrómát ezeknél a betegeknél nem figyeltek meg. Minden beteg esetében a CrCl ≥ 50 ml/perc volt.

A nyílt elrendezésű, randomizált III. fázisú (MURANO) vizsgálatban a TLS incidenciája 3% (6/194) volt a venetoklax és rituximab kombinációjával kezelt betegeknél. Miután a 389 betegből 77-et már bevontak a vizsgálatba, módosították a protokollt, hogy az tartalmazza a jelenlegi, az „Adagolás” résznél leírt TLS-profilaxist és monitorozási intézkedéseket (lásd 4.2 pont). Minden TLS-esemény a venetoklax dózistitrálási időszaka alatt történt és két napon belül megszűnt. Mind a hat betegnél be tudták fejezni a dózistitrálást, és elérték az ajánlott napi 400 mg venetoklax adagot. Nem figyeltek meg klinikai TLS-t azoknál a betegeknél, akik követték a jelenleg alkalmazott 5 hetes dózistitrálási

ütemezést és TLS-profilaxist, illetve monitorozási intézkedéseket (lásd 4.2 pont). A TLS-sel összefüggő laboratóriumi értékek eltérései közül ≥ 3 súlyossági fokú volt a hyperkalaemia (1%), a hyperphosphataemia (1%) és a hyperurikaemia (1%).

A nyílt elrendezésű, randomizált III. fázisú vizsgálatban (CLL14) a TLS előfordulási gyakorisága 1,4% (3/212) volt a venetoklax és obinutuzumab kombinációjával kezelt betegeknél. Mindhárom TLS-esemény megszűnt, és egyik sem vezetett a vizsgálatból való kiléptetéshez. Az obinutuzumab adását két esetben elhalasztották a TLS-események miatt.

A forgalomba hozatalt követően TLS-t jelentettek, beleértve a halálos kimenetelű eseményeket, egyszeri 20 mg-os venetoklax adag után (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Akut myeloid leukaemia

A randomizált, III. fázisú, venetoklax és azacitidin kombinációval végzett vizsgálatban (VIALE-A) a TLS incidenciája 1,1% (3/283, 1 klinikai TLS) volt. A venetoklax-terápia megkezdése előtt a vizsgálatban a fehérvérsejtszámot $25 \times 10^9/l$ alá kellett csökkenteni, valamint a normál profilaktikus és monitorozási intézkedéseken kívül dózisztitrálást is kellett végezni (lásd 4.2 pont). Minden TLS-est a dózisztitrálás szakasza alatt fordult elő.

Az M14-358 vizsgálatban nem jelentettek laboratóriumi vagy klinikai TLS-t a venetoklax és decitabin kombináció alkalmazása során.

Neutropenia és fertőzések

A neutropenia a Venclyxto-kezelés azonosított kockázata.

Krónikus lymphoid leukaemia

A CLL14 vizsgálatban a venetoklax és obinutuzumab kezelési karon lévő betegek 58%-ánál jelentettek neutropeniát (minden súlyossági fok). A venetoklax és obinutuzumab kombinációjával kezelt betegek 41%-ánál szakították meg az adagolást, és 2%-uk hagyta abba a kezelést neutropenia miatt. A betegek 25%-ánál jelentettek 3-as fokú és 28%-ánál 4-es fokú neutropeniát. A 3-as és 4-es fokú neutropenia medián időtartama 22 nap volt (tartomány: 2-363 nap). A betegek 6%-ánál lázas neutropeniát, 19%-ánál ≥ 3 súlyossági fokú fertőzést, és 19%-ánál súlyos fertőzést jelentettek. Fertőzés miatti halálozás a betegek 1,9%-ánál fordult elő a kezelés alatt, a betegek 1,9%-ánál pedig a kezelés megszakítása után.

A MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kezelési karon lévő betegek 61%-ánál jelentettek neutropeniát (minden súlyossági fok). A venetoklax és rituximab kombinációjával kezelt betegek 43%-ánál szakították meg az adagolást, és 3%-uk hagyta abba a kezelést neutropenia miatt. A betegek 32%-ánál jelentettek 3-as fokú és 26%-ánál 4-es fokú neutropeniát. A 3-as és 4-es fokú neutropenia medián időtartama 8 nap volt (tartomány: 1-712 nap). A venetoklax és rituximab kombinációs kezelést kapó betegek 4%-ánál lázas neutropeniát, 18%-ánál ≥ 3 súlyossági fokú fertőzést, és 21%-ánál súlyos fertőzést jelentettek.

Akut myeloid leukaemia

A VIALE-A vizsgálatban a betegek 45%-ánál jelentettek ≥ 3 -as súlyossági fokú neutropeniát. Emellett még a következőket is jelentették a venetoklax + azacitidin karon és a placebo + azacitidin karon, ebben a sorrendben: lázas neutropenia 42% és 19%, ≥ 3 -as súlyossági fokú fertőzések 64% és 51%, valamint súlyos fertőzések 57% és 44%.

Az M14-358 vizsgálatban a betegek 35%-ánál (összes súlyossági fok) és 35%-ánál (3-as vagy 4 -es súlyossági fok) jelentettek neutropeniát a venetoklax + decitabin karon.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

4.9 Túladagolás

A venetoklaxnak nincs specifikus antidotuma. Azokat a betegeket, akiknél túladagolást tapasztalnak, szoros megfigyelés alá kell vonni, és számukra megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani. A dózisztitrálás időszaka alatt bekövetkező esetekben a kezelést fel kell függeszteni és a betegeknél gondosan monitorozni kell a tumorlízis-szindrómára utaló jeleket és tüneteket (láz, hidegrázás, émelygés, hányás, zavartság, légszomj, görcsrohamok, szívritmuszavarok, rendellenesen sötét vagy zavaros vizelet, szokatlan fáradtság, izom vagy ízületi fájdalom, hasfájás és puffadás), valamint az egyéb toxicitásokat (lásd 4.2 pont). Nagy megoszlási térfogata és erős fehérjekötődése miatt a venetoklaxot valószínűleg nem lehet dialízissel jelentős mértékben eltávolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, egyéb antineopláziás szerek, ATC kód: L01XX52

Hatásmechanizmus

A venetoklax potens, szelektív inhibitora a BCL-2 (B-cell lymphoma 2)-nek, egy anti-apoptotikus fehérjének. A BCL-2 fokozott expresszióját kimutatták a krónikus lymphoid leukaemia és az akut myeloid leukaemia sejtekben, ahol az a tumorsejtek túlélését mediálja, és összefüggésbe hozták a kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztenciával. A venetoklax közvetlenül a BCL-2 BH3 kötőhelyéhez kapcsolódik, leszorítva ezzel az olyan a BH3 motívumot tartalmazó pro-apoptotikus fehérjéket, mint például a BIM, melyek a későbbiekben elindítják a mitokondriumok külső membránjának permeabilizációját (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), a kaszpáz aktivációt és a programozott sejthalált. Nem-klinikai vizsgálatokban a venetoklax citotoxikus aktivitást mutatott a BCL-2-t fokozottan expresszáló tumorsejtekben.

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

A venetoklax többszörös (napi egyszeri 1200 mg-ig megemelt) dózisainak a QTc szakaszra kifejtett hatását értékelték egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban, 176 beteg bevonásával. A venetoklax nem volt hatással a QTc szakaszra, és a venetoklax expozíció és a QTc szakasz változása között nem lehetett összefüggést kimutatni.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Krónikus lymphoid leukaemia

Venetoklax obinutuzumabbal kombinálva korábban nem kezelt krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél – BO25323 (CLL14) vizsgálat

A venetoklax és obinutuzumab kombináció biztonságosságát és hatásosságát az obinutuzumab és klorambucil kombinációval szemben egy randomizált (1:1), multicentrikus, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban értékelték, korábban még nem kezelt, komorbid CLL-ben szenvedő betegeknél (kumulatív betegségértékelő skála [Cumulative Illness Rating Scale, CIRS] pontszám >6 vagy a kreatinin clearance [CrCl] < 70 ml/perc). A vizsgálatban részt vevő betegeknél felmérték a TLS

kockázatát, és ennek megfelelő profilaxisban részesítették őket az obinutuzumab adása előtt. Minden beteg 100 mg obinutuzumabot kapott az 1. ciklus 1. napján, majd 900 mg-ot az 1. vagy a 2. napon, ezt követően pedig 1000 mg-ot az 1. ciklus 8. és 15. napján, majd a további ciklusok 1. napján, összesen 6 ciklusban. Az 1. ciklus 22. napján a venetoklax + obinutuzumab kezelési karon lévő betegeknek megkezdtek a venetoklax 5 hetes dózisztitrálását, amely a 2. ciklus 28. napjáig tartott. Miután befejeződött a dózisztitrálási szakasz, a betegek naponta egyszer 400 mg venetoklaxot kaptak a 3. ciklus 1. napjától kezdve a 12. ciklus utolsó napjáig. A ciklusok 28 naposak voltak. Az obinutuzumab + klorambucil kezelési karra randomizált betegek 0,5 mg/ttkg klorambucilt kaptak *per os* az 1-12. ciklus 1. és 15. napjain. A betegek követésével a kezelés befejezése után is figyelték a betegség progresszióját és a teljes túlélést (OS).

A kezdeti demográfiai és betegségjellemzők hasonlóak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 72 év volt (tartomány: 41-89 év), a betegek 89%-a volt fehér bőrű, 67%-a férfi; 36%-a Binet B stádiumú, 43%-a Binet C stádiumú. A medián CIRS pontszám 8,0 volt (tartomány: 0-28) és a betegek 58%-ánál volt a CrCl < 70 ml/perc. A betegek 8%-ánál 17p deléciót, 10%-ánál *TP53* mutációt, 19%-ánál 11q deléciót, 57%-ánál nem mutált *IgHV* státuszt igazoltak. Az elsődleges elemzéskor a medián követési idő 28 hónap volt (tartomány: 0-36 hónap).

A vizsgálat kezdetén a medián limfocitaszám 55×10^9 sejt/l volt mindkét kezelési karon. Az 1. ciklus 15. napjára a medián limfocitaszám $1,03 \times 10^9$ sejt/l (tartomány: $0,2-43,4 \times 10^9$ sejt/l) értékre csökkent az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon és $1,27 \times 10^9$ sejt/l (tartomány: $0,2-83,7 \times 10^9$ sejt/l) értékre a venetoklax + obinutuzumab vizsgálati karon.

A progressziómentes túlélést (PFS) vizsgálóorvosok értékelték az NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) IWCLL által (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia) revideált irányelvei (2008) szerint.

Az elsődleges analízis idején (adatzárás időpontja: 2018. augusztus 17.) a venetoklax + obinutuzumab kezelési karon a betegek 14%-ánál (30/216) fordult elő PFS esemény: betegségprogresszió vagy halálozás, míg ez az arány az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon 36% (77/216) volt a vizsgálóorvosok értékelése alapján (relatív hazard [HR]: 0,35 [95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifikált lograng-próba). Egyik vizsgálati karon sem érték el a medián PFS-t.

A progressziómentes túlélést egy független értékelőbizottság (Independent Review Committee, IRC) is értékelt, az eredmények pedig összhangban voltak a vizsgálóorvosok által értékelt PFS-sel.

A vizsgálóorvosok által értékelt teljes terápiás válaszarány (ORR) a venetoklax + obinutuzumab vizsgálati karon 85% [95%-os CI: 79,2; 89,2] volt, az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon pedig 71% (95%-os CI: 64,8; 77,2) ($p=0,0007$, Cochran–Mantel–Haenszel teszt). A vizsgálóorvosok által értékelt komplett remisszió (CR) + komplett remisszió részleges csontvelői regenerációval (CRi) 50% volt a venetoklax + obinutuzumab vizsgálati karon, míg az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon 23% ($p < 0,0001$, Cochran–Mantel–Haenszel teszt).

A kezelés végén a minimális reziduális betegséget (MRD) allélspecifikus oligonukleotid polimeráz láncreakcióval (ASO-PCR) értékelték. Az MRD-negativitás definíciója az egynél kevesebb CLL sejt/ 10^4 leukocyta volt. Az MRD negativitási arány a perifériás vérben 76% (95%-os CI: 69,2; 81,1) volt a venetoklax + obinutuzumab vizsgálati karon, az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon pedig 35% (95%-os CI: 28,8; 42,0) ($p < 0,0001$). A protokoll szerint az MRD-t csontvelőben csak a rezponder betegeknek értékelték (CR/CRi és részleges remisszió [PR]). Az MRD-negativitási arány a csontvelőben 57% (95%-os CI: 50,1; 63,6) volt a venetoklax + obinutuzumab vizsgálati karon, míg 17% (95%-os CI: 12,4; 22,8) volt az obinutuzumab + klorambucil vizsgálati karon ($p < 0,0001$).

65 hónapos utánkövetés

A hatásosságot 65 hónapos (medián érték) követés után értékelték (adatzárás időpontja: 2021. november 8.). A CLL14 vizsgálat 65 hónapos követéséből származó hatásossági eredmények a

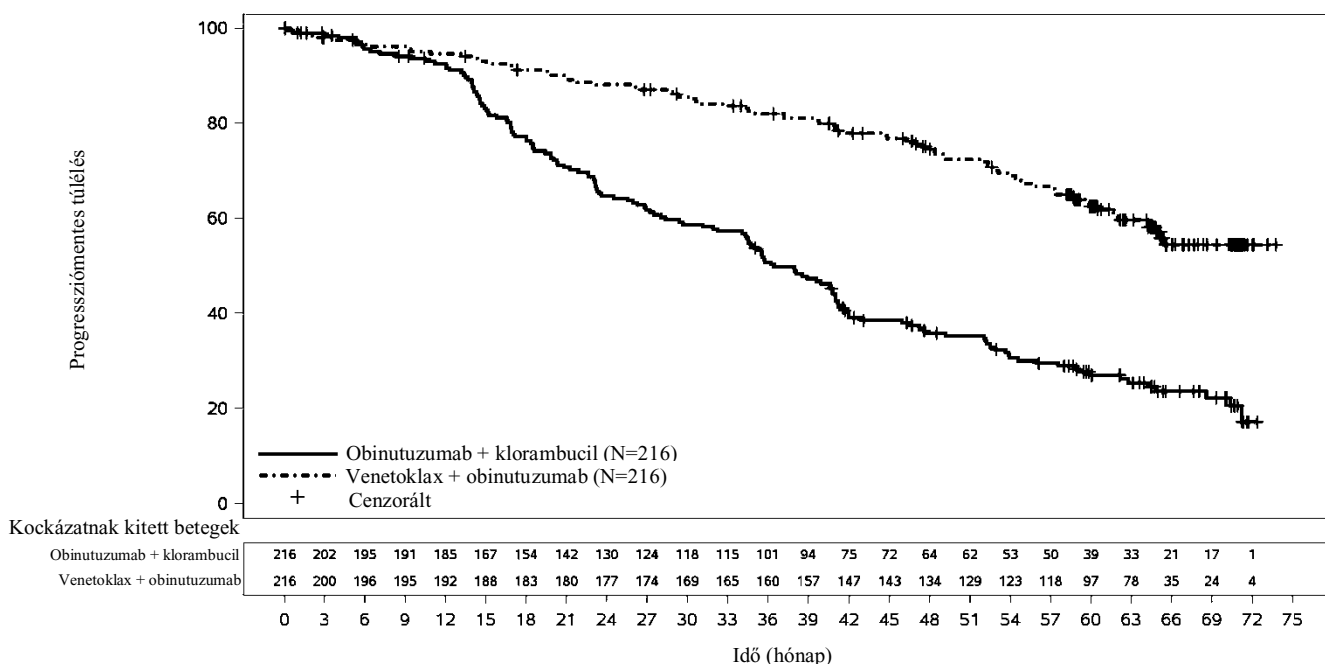
10. táblázatban láthatók. A vizsgálóorvosok által értékelt PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier görbét az 1. ábra mutatja be.

10. táblázat: Vizsgálóorvosok által értékelt hatásossági eredmények a CLL14 vizsgálatban (65 hónapos utánkövetés)

Végpont	Venetoklax + obinutuzumab n = 216	Obinutuzumab + klorambucil n = 216
Progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	80 (37)	150 (69)
Medián, hónap (95%-os CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Relatív hazard, stratifikált (95%-os CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Teljes túlélés		
Események száma (%)	40 (19)	57 (26)
Relatív hazard, stratifikált (95%-os CI)	0,72 (0,48; 1,09)	

CI = konfidenciaintervallum; NE = nem értékelhető; NR = nem került elérésre

1. ábra: A vizsgálóorvosok által értékelt progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbe a CLL14 vizsgálatban 65 hónapos követéssel (intent-to-treat, beválogatás szerinti betegcsoport)



A venetoklax + obinutuzumab kombináció az obinutuzumab + klorambucil kezeléssel szemben mutatott PFS-előnyét a betegek összes értékelt alcsoportjában megfigyelték, beleértve a magas kockázatú (17p deléció/*TP53* mutációt hordozó és/vagy nem mutált *IgHV* státuszú) betegeket is.

Venetoklax rituximabbal kombinálva olyan krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak – GO28667 (MURANO) vizsgálat

A venetoklax és rituximab kombináció biztonságosságát és hatásosságát a bendamusztin és rituximab (BR) kombinációval szemben egy randomizált (1:1), multicentrikus, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban értékelték, korábban már kezelt CLL-es betegeknél. A venetoklax és rituximab karon a betegek előbb megkapták a Venclyxto 5 hetes dózisztitrálási sémája szerinti adagokat, majd naponta egyszer 400 mg-ot kaptak a rituximab 1. ciklusának 1. napjától kezdve, 24 hónapon keresztül, amennyiben nem progrediált a betegség, illetve, ha nem fordult elő tolerálhatatlan toxicitás. A rituximabot az 5 hetes dózisztitrálási szakaszt követően az 1. ciklusban 375 mg/m², a 2-6. ciklusban

500 mg/m² adagban adták. Minden ciklus 28 napos volt. A BR karra randomizált betegek a bendamuszint 6 cikluson keresztül az 1. és a 2. napon 70 mg/m² adagban, a rituximabot pedig a fentiek szerint kapták.

A medián életkor 65 év volt (tartomány: 22-85); a betegek 74%-a férfi volt, és 97%-uk fehér bőrű volt. A diagnózis óta eltelt idő mediánja 6,7 év volt (tartomány: 0,3-29,5). A megelőző kezelések számának mediánja 1 volt (tartomány: 1-5 kezelés), ideértve az alkilálószerrel (94%); anti-CD20 ellenanyagokkal (77%), B-sejt receptor jelút gátlóval (2%) és korábbi purin-analógokkal (81%, beleértve 55% fludarabin-ciklofoszfamid-rituximab [FCR] kombinációt) végzett kezeléseket. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 47%-ának volt egy vagy több ≥ 5 cm méretű nyirokcsomója, és a betegek 68%-ánál volt az ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. A betegek 27%-ánál 17p deléciót, 26%-ánál TP53 mutációt, 37%-ánál 11q deléciót, és 68%-ánál nem mutált *IgHV* gént mutattak ki. Az elsődleges elemzés medián követési ideje 23,8 hónap volt (tartomány: 0-37,4 hónap).

A progressziómentes túlélést (PFS) klinikai vizsgálóorvosok értékelték az NCI-WG IWCLL által revidált irányelvei (2008) szerint.

Az elsődleges analízis idején (adatzárás időpontja 2017. május 8.) a venetoklax + rituximab vizsgálati karon a betegek 16%-ánál (32/194) tapasztaltak PFS-eseményt, míg ez az arány a bendamuszint + rituximab vizsgálati kar betegeinél 58% (114/195) volt (HR: 0,17 [95%-os CI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, stratifikált lograng próba). A PFS-események között 21 betegségprogresszió és 11 halálozás volt a venetoklax + rituximab vizsgálati karon, míg 98 betegségprogresszió és 16 halálozás a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon. A venetoklax + rituximab vizsgálati karon nem érték el a medián PFS-t, míg ez 17,0 hónap [95%-os CI: 15,5; 21,6] volt a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon.

A 12 hónapos, illetve a 24 hónapos becsült PFS 93% (95%-os CI: 89,1; 96,4), illetve 85% (95%-os CI: 79,1; 90,6) volt a venetoklax + rituximab vizsgálati karon, míg 73% (95%-os CI: 65,9; 79,1), illetve 36% (95%-os CI: 28,5; 44,0) volt a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon.

Az elsődleges elemzés hatásossági eredményeit egy független értékelő bizottság (IRC) is értékelte, és igazolta a progresszió vagy halál kockázatának statisztikailag szignifikáns, 81%-os csökkenését a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegeknél (HR: 0,19 [95%-os CI: 0,13, 0,28]; $p < 0,0001$).

A vizsgálóorvosok által értékelt ORR a venetoklax + rituximab kombinációval kezelt betegeknél 93% [95%-os CI: 88,8; 96,4] volt, 27%-os CR + CRi aránnyal, 3%-os nodális részleges remisszió (nPR) aránnyal és 63%-os PR aránnyal. A bendamuszint + rituximab kombinációval kezelt betegeknél az ORR 68% (95%-os CI: 60,6; 74,2) volt, 8%-os CR + CRi aránnyal, 6%-os nPR aránnyal és 53%-os PR aránnyal. A terápiás válasz időtartamának (DOR) mediánját a hozzávetőlegesen 23,8 hónapos medián követési idő alatt nem érték el. Az IRC által értékelt ORR a venetoklax + rituximab kombinációval kezelt betegeknél 92% (95%-os CI: 87,6; 95,6) volt, 8%-os CR + CRi aránnyal, 2%-os nPR aránnyal és 82%-os PR aránnyal. A bendamuszint + rituximab kombinációval kezelt betegeknél az IRC által értékelt ORR 72% (95%-os CI: 65,5; 78,5) volt, 4%-os CR + CRi aránnyal, 1%-os nPR aránnyal és 68%-os PR aránnyal. Az IRC által és a vizsgálóorvosok által értékelt CR arány közötti eltérést a CT-felvételeken látható reziduális adenopathia különböző értelmezése okozta. Negatív csontvelő és < 2 cm nyirokcsomók venetoklax + rituximab vizsgálati karon 18, a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon 3 betegnél volt megfigyelhető.

A kombinációs kezelés végén az MRD-t ASO-PCR-rel és/vagy áramlási citometriával értékelték. Az MRD-negativitás definíciója az egynél kevesebb CLL sejt/ 10^4 leukocyta volt. Az MRD negativitási arány a perifériás vérben 62% (95%-os CI: 55,2; 69,2) volt a venetoklax + rituximab vizsgálati karon, míg 13% (95%-os CI: 8,9; 18,9) volt a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon. Azok közül a betegek közül, akiknek perifériás vérből származó MRD assay eredményeik voltak, a venetoklax + rituximab karon a betegek 72%-a (121/167), a bendamuszint + rituximab karon a betegek 20%-a (26/128) volt MRD-negatív. Az MRD-negativitási arány a csontvelőben 16% (95%-os CI: 10,7; 21,3) volt a venetoklax + rituximab vizsgálati karon, míg 1% (95%-os CI: 0,1; 3,7) volt a bendamuszint + rituximab vizsgálati karon. Azok közül a betegek közül, akiknek csontvelőből származó MRD assay

eredményeik voltak, a venetoklax és rituximab karon a betegek 77%-a (30/39), a bendamusztin és rituximab karon a betegek 7%-a (2/30) volt MRD-negatív.

A medián teljes túlélést (OS) nem érték el egyik vizsgálati karon sem. A venetoklax + rituximab kombinációval kezelt betegek 8%-a (15/194), míg a bendamusztin + rituximab kombinációval kezelt betegek 14%-a (27/195) halálozott el (relatív hazard: 0,48 [95%-os CI: 0,25; 0,90]).

Az adatszárásig a venetoklax + rituximab vizsgálati karon lévő betegek 12%-a (23/194), míg a bendamusztin + rituximab vizsgálati karon lévő betegek 43%-a (83/195) kezdett leukaemia elleni új kezelést vagy halálozott el (stratifikált relatív hazard: 0,19; [95%-os CI: 0,12; 0,31]). A leukaemia elleni új kezelésig vagy halálozásig eltelt idő mediánját nem érték el a venetoklax + rituximab vizsgálati karon, míg ez 26,4 hónap volt a bendamusztin + rituximab vizsgálati karon.

59 hónapos utánkövetés

A hatásosságot 59 hónapos (medián érték) követés után értékelték (adatszárás időpontja: 2020. május 8.). A MURANO vizsgálat 59 hónapos követéséből származó hatásossági eredményei a 11. táblázatban láthatók.

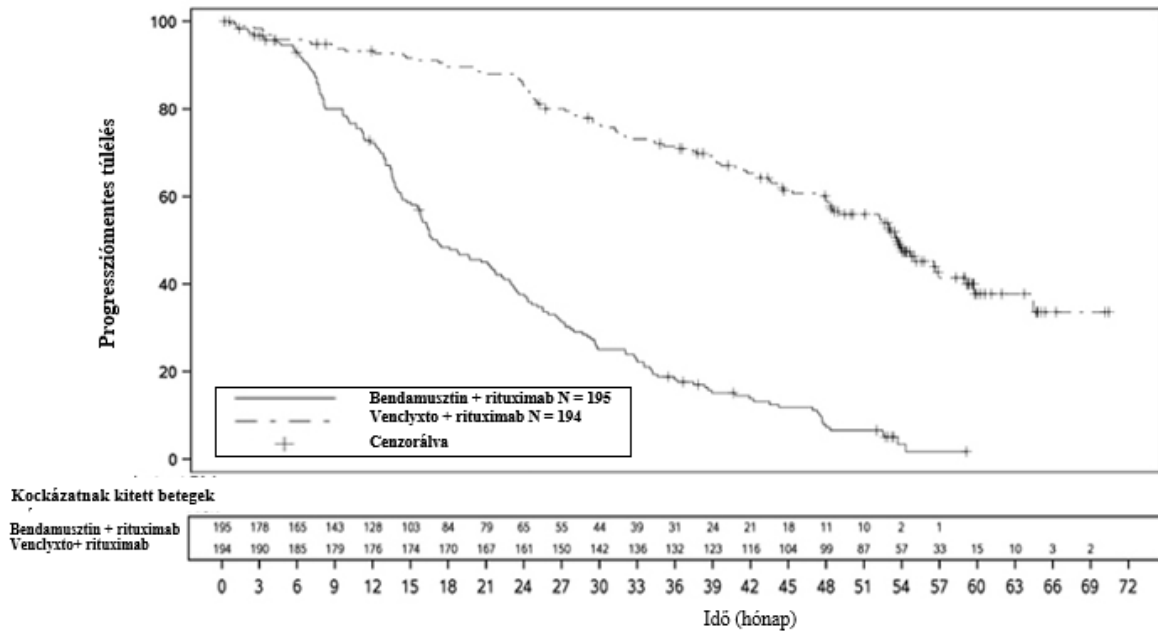
11. táblázat: Vizsgálóorvosok által értékelt hatásossági eredmények a MURANO vizsgálatban (59 hónapos utánkövetés)

Végpont	Venetoklax + rituximab n = 194	Bendamusztin + rituximab n = 195
Progressziómentes túlélés		
Események száma (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Medián, hónap (95%-os CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Relatív hazard, stratifikált (95%-os CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Teljes túlélés		
Események száma (%)	32 (16)	64 (33)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60 hónapos becslés, % (95%-os CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
A következő, leukaemia elleni kezelésig eltelt idő		
Események száma (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Medián, hónap (95%-os CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Relatív hazard, stratifikált (95%-os CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD-negativitás^c		
Perifériás vér a kezelés végén, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
3 éves becsült PFS a kezelés végétől, % (95%-os CI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
3 éves becsült OS a kezelés végétől, % (95%-os CI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
CI = konfidencia intervallum; MRD = minimális reziduális betegség; NE = nem értékelhető; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; NA = nem áll rendelkezésre.		
^a A venetoklax + rituximab vizsgálati karon 87 esemény a betegség progressziója miatt, 14 pedig halálozás miatt lépett fel, míg a bendamusztin + rituximab vizsgálati karon ugyanez 148, illetve 19 esetben történt így.		
^b A venetoklax + rituximab vizsgálati karon 68 esemény új, leukaemia elleni kezelés megkezdése miatt, 21 pedig halálozás miatt lépett fel, míg a bendamusztin + rituximab vizsgálati karon ugyanez 123, illetve 26 esetben történt így.		
^c A minimális reziduális betegséget allél-specifikus oligonukleotid polimeráz láncreakcióval (ASOPCR) és/vagy áramlási citometriával értékelték. A negatív státusz határa 1 CLL sejt/10 ⁴ leukocyta volt.		
^d A venetoklax-kezelést progresszió nélkül teljesítő betegekben (130 beteg).		
^e A venetoklax-kezelést progresszió nélkül teljesítő, MRD negatív betegekben (83 beteg).		
^f A bendamusztin + rituximab vizsgálati karon nem volt kezelés végi vizitnek megfelelő vizit.		

A venetoklax + rituximab vizsgálati karon összesen 130 beteg fejezte be progresszió nélkül a 2 éves venetoklax-kezelést. Ezeknél a betegeknél a kezelés utáni 3 éves becsült PFS 51% (95%-os CI: 40,2; 61,9) volt.

A vizsgálóorvosok által értékelt PFS Kaplan-Meier görbéje a 2. ábrán látható.

2. ábra: A vizsgálóorvosok által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (intent-to-treat, beválogatás szerinti betegcsoport) a MURANO vizsgálatban (adatzárás időpontja 2020. május 8.) 59 hónapos utánkövetéssel



Az alcsoport elemzések eredményei

A kedvezőbb PFS eredmények, melyet a venetoklax + rituximab mutatott a bendamusztiin + rituximab kombinációval szemben, konzisztensen megjelentek az összes értékelt beteg-alcsoportban, beleértve a magas kockázatú (17p deléció/TP53 mutációt hordozó és/vagy nem mutált IgHV státuszú) betegeket (3. ábra).

3. ábra: A vizsgálóorvosok által értékelt progressziómentes túlélés fasor ábrája a MURANO alcsoportjaiban (adatzárás időpontja 2020. május 8.) 59 hónapos követéssel

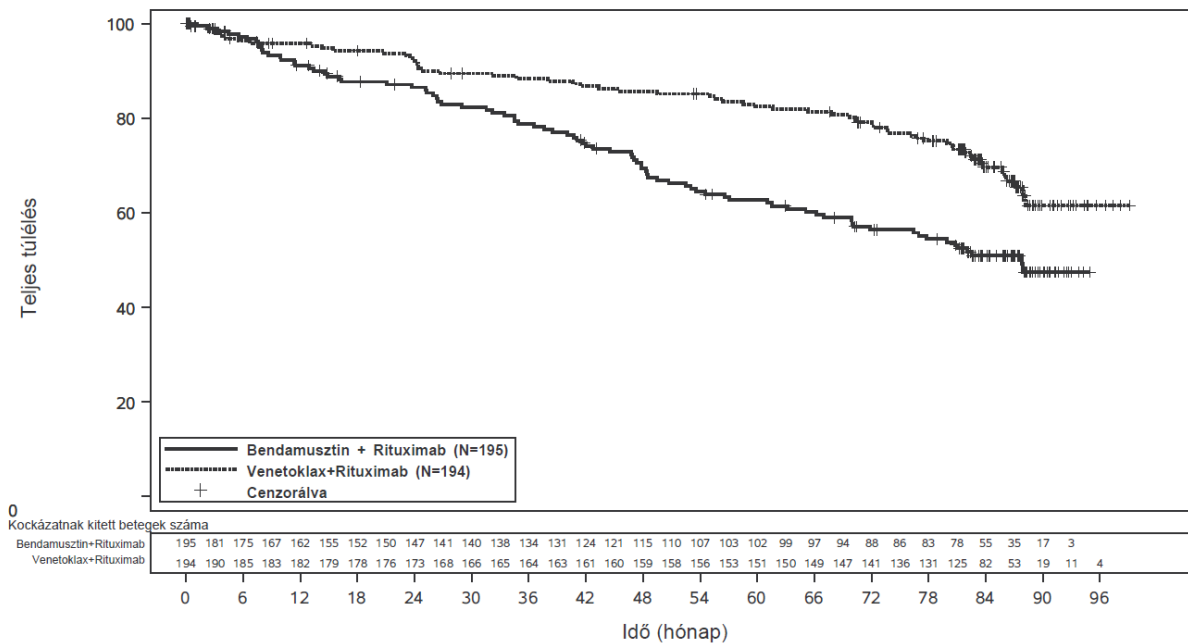
Alcsoportok	Bendamusztin + rituximab (N = 195)		Venetoklax + rituximab (N = 194)		Relatív hazard	95%-os Wald CI	Venetoklax + rituximab jobb	Bendamusztin + rituximab jobb
	Teljes n	n	Medián (hónap)	N				
Minden beteg	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)	
17p kromoszóma deléció (centrális)								
Normális	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)	
Rendellenes	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)	
p53 mutáció és/vagy 17p deléció (centrális)								
Nem mutált	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)	
Mutált	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)	
Korcsoport 65 (év)								
< 65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14; 0,29)	
≥ 65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14; 0,30)	
Korcsoport 75 (év)								
< 75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16; 0,28)	
≥ 75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12; 0,51)	
Korábbi kezelések száma								
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13; 0,26)	
> 1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17; 0,38)	
Nagy tumortömeg (legnagyobb átmérőjű nyirokcsomók)								
< 5 cm	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14; 0,30)	
≥ 5 cm	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13; 0,29)	
Kiindulási IgHV mutációs státusz								
Mutált	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)	
Nem mutált	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)	
Refrakter vagy relabáló a legutóbbi kezelésre								
Refrakter	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)	
Relabáló	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)	

A 17p deléció státuszát központi laboratóriumi teszteredmények alapján állapították meg.
A nem stratifikált relatív hazard az X-tengelyen látható logaritmus skálán.
NE = nem értékelhető.

A végső teljes túlélési adatok elemzése (86 hónapos utánkövetés)

A végső teljes túlélési adatok analízisének idején (az adatzárás időpontja: 2022. augusztus 03.) összesen 144 randomizált beteg halt meg; 60/194 beteg (31%) a venetoklax + rituximab karon és 84/195 beteg (43%) a bendamusztin + rituximab karon. A teljes túlélés mediánját a venetoklax + rituximab karon nem érték el, és 88 hónap volt a bendamusztin + rituximab karon. A halálozás becsült kockázata 47%-kal csökkent a venetoklax + rituximabbal kezelt betegeknél (stratifikált relatív hazard = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). A végső teljes túlélési adatok analízise során nem alkalmaztak első fajú hiba kontrollt. A teljes túlélési adatok Kaplan-Meier görbéje a 4. ábrán látható.

4. ábra: a teljes túlélési adatok Kaplan-Meier görbéje (beválasztás szerinti betegcsoport) a MURANO vizsgálatban (az adatzárás időpontja: 2022. augusztus 03.) 86 hónapos utánkövetéssel



Venetoklax monoterápia 17p deléciót vagy TP53 mutációt hordozó, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegek kezelésére – M13-982 vizsgálat

A venetoklax biztonságosságát és hatékonyságát egy egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban (M13-982) értékelték 107, korábban már kezelt, 17p deléciót hordozó krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegnél. A betegeknél egy 4-5 hetes dózistitrálási sémát követtek, kezdve napi egyszeri 20 mg-mal, majd napi egyszeri 50 mg-ra, 100 mg-ra, 200 mg-ra, és végül 400 mg-ra növelve. A betegek a venetoklax-kezelést napi 400 mg adaggal folytatták egészen a betegség progressziójáig, illetve amíg tolerálhatatlan toxicitást nem tapasztaltak. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 37-85 év); a betegek 65%-a férfi volt, és 97%-uk a kaukázusi rasszba tartozott. A diagnózis óta eltelt idő mediánja 6,8 év volt (tartomány: 0,1-32 év; N=106). A megelőző (krónikus lymphoid leukaemia ellenes) kezelések számának mediánja 2 volt (tartomány: 1-10 kezelés); a betegek 49,5%-a korábban nukleozid-analóg, 38%-a rituximab, és 94%-a alkilálószer (ezen belül 33%-a bendamusztin) kezelésben részesült. Kiinduláskor a betegek 53%-ának volt egy vagy több ≥ 5 cm méretű nyirokcsomója, és a betegek 51%-ánál volt az $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. A betegek 37%-a (34/91) volt fludarabin refrakter, 81% (30/37) hordozott nem mutált *IgHV* gént, 72% (60/83) pedig *TP53* mutációt. Az eredmények értékelésekor a kezelési idő mediánja 12 hónap volt (tartomány: 0-22 hónap).

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes terápiás válaszarány (ORR) volt, melyet egy független értékelő bizottság (IRC), az NCI-WG IWCLL által revideált irányelvei (2008) szerint értékelt. A hatásossági eredményeket a 12. táblázat tartalmazza. A hatásossági adatok 107 betegre vonatkoznak, az adatgyűjtés 2015. április 30-i lezárásával. További 51 beteget vontak be a kiterjesztett biztonságossági kohorszba. 158 betegre vonatkozóan a később, 2016. június 10-én lezárt adatgyűjtésből származó - vizsgáló által értékelt - hatásossági eredmények is bemutatásra kerülnek. A 158 betegnél a kezelési idő mediánja 17 hónap (tartomány: 0-34 hónap) volt.

12. táblázat: Hatásossági eredmények korábban már kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, 17p deléciót hordozó betegeknel (M13-982 vizsgálat)

Végpont	IRC értékelés (n=107) ^a	A vizsgáló értékelése (n=158) ^b
Adatzárások dátuma	2015. április 30.	2016. június 10.
ORR, % (95%-os CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, hónap, medián (95%-os CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95%-os CI) 12 hónapos becslés 24 hónapos becslés	72 (61,8; 79,8) NA	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, hónap, medián (95%-os CI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, hónap, medián	0,8 (0,1; 8,1)	1 (0,5; 4,4)
^a Egy betegnél nem volt kimutatható a 17p deléció. ^b Ideértve 51 további beteget a kiterjesztett biztonságossági kohorszból. CI = konfidencia intervallum; CR = komplett remisszió; CRi = komplett remisszió részleges csontvelő-felépüléssel, DOR = a válaszadás időtartama, IRC = független értékelő bizottság; nPR = nodális PR; NA = nincs adat; NR = nem került elérésre; ORR = teljes terápiás válaszarány, PFS = progressziómentes túlélés; PR = részleges remisszió; TTR = az első válaszig eltelt idő.		

A minimális reziduális betegséget (MRD) áramlási citometria segítségével értékelték annál a 93 betegnél, aki a 158, venetoklaxszal kezelt beteg közül CR-t, Cri-t, vagy PR-t limitált maradványbetegséggel értek el. Az MRD-negativitás definíciója a 0,0001 alatti arány volt (<1 krónikus lymphoid leukaemia sejt a mintában per 10⁴ leukocyta). A betegek 27%-a (42/158) volt MRD-negatív a perifériás vér vizsgálata alapján, ezen belül 16 betegnél a csontvelő is MRD-negatívnak bizonyult.

Venetoklax monoterápia B-sejt receptor jelút gátlóra nem reagáló, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegek kezelésére – M14-032 vizsgálat

A venetoklax hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, multicentrikus, nem randomizált, II. fázisú vizsgálatban (M14-032) értékelték korábban ibrutinibbel vagy idelaliszibbel sikertelenül kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknel. A betegek egy javasolt dózistitrálási séma szerint kapták a venetoklaxot. A betegek a venetoklax-kezelést napi 400 mg adaggal folytatták, egészen a betegség progressziójáig, illetve amíg tolerálhatatlan toxicitást nem tapasztaltak.

Az adatgyűjtés lezárásakor (2017. július 26) 127 vizsgálatba bevont beteg részesült venetoklax-kezelésben. Közülük 91 beteget kezeltek korábban ibrutinibbel („A” kezelési kar), és 36 beteget idelaliszibbel („B” kezelési kar). Az életkor mediánja 66 év volt (tartomány: 28-85 év); a betegek 70%-a férfi, 92% kaukázusi volt. A diagnózis óta eltelt idő medián értéke 8,3 év volt (tartomány: 0,3-18,5 év; N=96). A kromoszóma rendellenességek a következők voltak: 11q deléció (34%, 43/127), 17p deléció (40%, 50/126), TP53 mutáció (38%, 26/68), és nem mutált IgHV (78%, 72/92). Kiinduláskor a betegek 41%-ának volt egy vagy több ≥5 cm méretű nyirokcsomója, és 31%-ánál volt az ALC-értéke ≥25 × 10⁹/l. A korábbi onkológiai kezeléseik számának mediánja az ibrutinibbel kezelt betegeknel 4 (tartomány: 1-15 kezelés), és az idelaliszibbel kezelt betegeknel 3 (tartomány: 1-11) volt. Összességében a betegek 65%-a kapott korábban nukleozid analógot, 86% rituximabot, 39% egyéb monoklonális antitestet és 72% alkilálószeret (közülük 41% bendamustint).

Az értékelés idején a venetoklax-kezelés időtartamának medián értéke 14,3 hónap volt (tartomány 0,1-31,4 hónap).

Az elsődleges hatásossági végpont az ORR volt az IWCLL által revideált NCI-WG irányelvek szerint. A válaszok értékelésére 8 és 24 hét elteltével került sor, majd ezt követően 12 hetente.

13. táblázat: Hatásossági eredmények a vizsgáló értékelése szerint a B-sejt receptor jelút gátlóval sikertelenül kezelt betegeknél (M14-032 vizsgálat)

Végpont	„A” kezelési kar (sikertelen ibrutinib kezelés) (n=91)	„B” kezelési kar (sikertelen idelaliszib kezelés) (n=36)	Összesen (n=127)
ORR, % (95%-os 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%-os CI) 12 hónapos becslés 24 hónapos becslés	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, hónapok, medián érték (95%-os CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95%-os CI) 12 hónapos becslés	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, hónap, medián (tartomány)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p és/vagy deléció/ <i>TP53</i> mutáció státusz			
ORR, % (95%-os CI)			
Igen	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nem	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = konfidencia intervallum; CR = komplett remisszió; CRi = komplett remisszió részleges csontvelő-felépüléssel, nPR = nodális PR; NR = nem került elérésre; ORR = teljes terápiás válaszarány; OS= teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; PR = részleges remisszió; TTR = az első válaszig eltelt idő.			

A független értékelő bizottság a hatásossági adatok további elemzése során 70%-os kombinált ORR-t állapított meg („A” kezelési kar: 70%; „B” kezelési kar: 69%). Egy beteg (sikertelen ibrutinib-kezelés után) Cri-t ért el részleges csontvelő-felépüléssel. A teljes terápiás válaszarány (ORR) a 17p deléciót és/vagy *TP53* mutációt hordozó betegeknél 72% (33/46) volt (95%-os CI: 56,5; 84,0) az „A” karon és 67% (8/12) volt (95%-os CI: 34,9; 90,1) a „B” karon. A 17p deléciót és/vagy *TP53* mutációt nem hordozó betegeknél az ORR 69% (31/45) volt (95%-os CI: 53,4; 81,8) az „A” karon és 71% (17/24) volt (95%-os CI: 48,9; 87,4) a „B” karon.

A teljes túlélésnek (OS) és a terápiás válasz időtartamának (DOR) mediánját nem érték el a hozzávetőlegesen 14,3 hónapos medián követési idő alatt az „A” kezelési karon, és a hozzávetőlegesen 14,7 hónapos medián követési idő alatt a „B” kezelési karon.

A betegek 25%-a (32/127) volt MRD-negatív a perifériás vér vizsgálata alapján, ezen belül 8 betegnél a csontvelői MRD is negatív volt.

Akut myeloid leukaemia

A venetoklaxot olyan felnőtt betegeknél vizsgálták, akik vagy már betöltötték a 75. életévüket vagy olyan társbetegségük volt, amely kizárta az intenzív indukciós kemoterápiát az alábbiak közül legalább egy feltétel alapján: kiindulási Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státusz 2 vagy 3; súlyos, cardialis vagy pulmonális társbetegség; közepesen súlyos májkárosodás; kreatinin clearance (CrCl) < 45 ml/perc; vagy egyéb társbetegség.

Venetoklax azacitidinnel kombinációban újonnan diagnosztizált AML-es betegeknél – M15-656 (VIALE-A) vizsgálat

A VIALE-A egy randomizált (2:1), kettős vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálat volt, amely a venetoklax azacitidinnel együtt történő alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelte újonnan diagnosztizált, intenzív kemoterápiára nem alkalmas AML-es betegeknél.

A VIALE-A vizsgálatban részt vevő betegek az első 28 napos kezelési ciklusban egy 3 napon át történő napi dózisztitrálási szakasz után (lásd 4.2 pont) elérték a végleges, naponta egyszer 400 mg fenntartó dózist, majd ezt követően 400 mg venetoklaxot kaptak naponta egyszer szájon át a további ciklusokban. A betegek 75 mg/m² azacitidint kaptak intravénásan vagy szubkután minden egyes 28 napos ciklusban az 1-7. napon, az 1. ciklus 1. napjától kezdve. A dózisztitrálás során a betegek TLS-profilaktikus kezelést kaptak és kórházi megfigyelés alatt tartották őket. Ha a csontvelő értékelése megerősítette a remissziót, azaz 5%-nál kevesebb leukaemiás blaszt volt jelen 4-es súlyossági fokú cytopeniával az 1. kezelési ciklus után, a venetoklax vagy a placebo adását felfüggesztették legfeljebb 14 napig vagy az ANC ≥ 500 /mikroliter és vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^3$ /mikroliter érték eléréséig. Az 1. ciklus végén rezisztens betegséget mutató betegek esetében a csontvelő értékelését elvégezték a 2. vagy a 3. ciklus után is, ahogy klinikailag indikált volt. Az azacitidin alkalmazását a felfüggesztés után a venetoklax vagy a placebo alkalmazásának újratekintésével megegyező napon folytatták (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálatban az azacitidin dózisát hematológiai toxicitás kezelése miatt csökkentették (lásd az azacitidin alkalmazási előírását). A betegek a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig folytatták a kezelési ciklusokat.

Összesen 431 beteg került randomizálásra: 286 a venetoklax + azacitidin karra és 145 a placebo + azacitidin karra. A kezdeti demográfiai adatok és betegségjellemzők hasonlóak voltak a venetoklax + azacitidin és a placebo + azacitidin karon. Összességében, az életkor mediánja 76 év volt (tartomány: 49–91 év), a betegek 76%-a volt kaukázusi, 60%-uk volt férfi, és az ECOG performance státusz a kiinduláskor 0 vagy 1 volt a betegek 55%-ánál, 2 volt a betegek 40%-ánál és 3 volt a betegek 5%-ánál. A betegek 75%-át *de novo* és 25%-át szekunder AML-lel diagnosztizálták. A kiinduláskor a betegek 29%-ánál volt a csontvelői blaszt szám <30%, a betegek 22%-ánál volt $\geq 30\%$ – <50%, és 49%-uknál volt $\geq 50\%$. Közepes citogenetikai kockázat a betegek 63%-ánál, magas citogenetikai kockázat 37%-uknál volt jelen. Az alábbi mutációk kerültek azonosításra: *TP53* mutáció 21%-ban (52/249); *IDH1* és/vagy *IDH2* mutáció 24%-ban (89/372); *IDH1* 9% (34/372); *IDH2* 16% (58/372); *FLT3* 16% (51/314) és *NPM1* 18% (44/249).

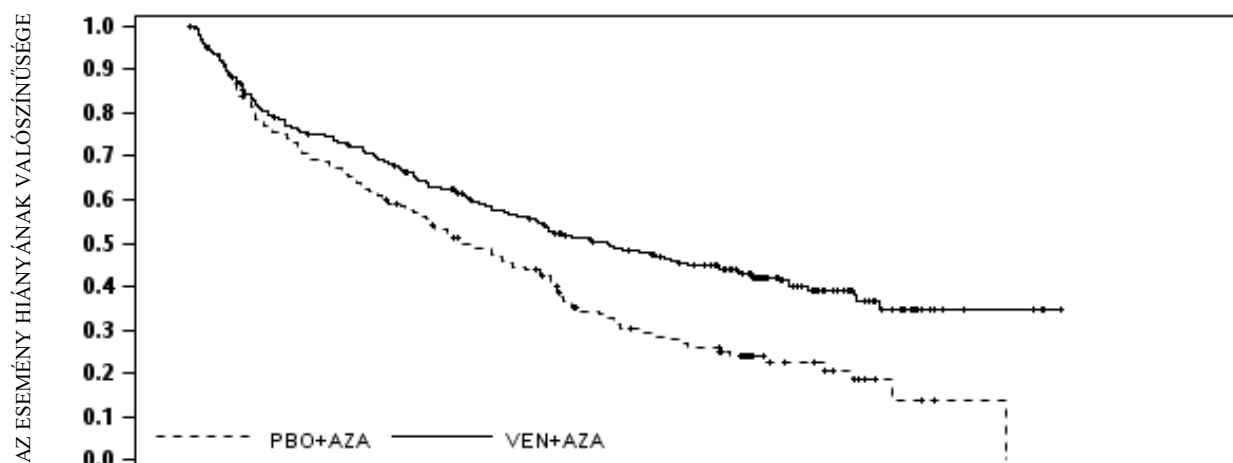
A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (OS) volt, a randomizálás dátumától a bármely okból bekövetkező halálig számítva, valamint a kompozit CR arány (komplett remisszió + komplett remisszió nem megfelelő vérszámokkal [CR+CRi]). Az eredmények elemzésekor az utánkövetési idő mediánja 20,5 hónap volt (tartomány: <0,1–30,7 hónap).

A venetoklax + azacitidin kezelés 34%-os csökkenést mutatott a mortalitás kockázatában a placebo + azacitidin kezeléssel összehasonlítva ($p < 0,001$). Az eredmények a 14. táblázatban láthatók.

14. táblázat: Hatásossági eredmények a VIALE-A vizsgálatban

Végpont	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
Teljes túlélés ^a	(n=286)	(n=145)
Események száma, n (%)	161 (56)	109 (75)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-érték ^b	<0,001	
CR+CRi arány ^c	(n=147)	(n=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95%-os CI)	(57; 73)	(16; 36)
p-érték ^d	<0,001	
<p>CI = konfidencia intervallum; CR = (komplett remisszió) definíció szerint 1000/mikroliter feletti abszolút neutrofilszám, 100 000/mikroliter feletti vérlemezkeszám, vörösvértest transzfúzió függetlenség és 5% alatti csontvelői blaszt. Keringő blasztok és Auer-pálcás blasztok hiánya; extramedulláris betegség hiánya; CRi = komplett remisszió nem megfelelő vérsejtszámokkal.</p> <p>^a Kaplan–Meier-becslés a második interim analízis időpontjában (adatgyűjtés vége: 2020. január 4.).</p> <p>^bA relatív hazard becslés (venetoklax +azacitidin vs. placebo + azacitidin) alapja a Cox-féle arányos kockázati modell, citogenetika (közepes kockázat, magas kockázat) és életkor (18-tól <75, ≥75) szerint stratifikálva, a randomizáláskor történt beosztás alapján; a p-érték alapja az ugyanezen tényezők szerint stratifikált lograng próba.</p> <p>^cA CR+CRi arány egy tervezett interim analízisből származik az első 226 randomizált beteg 6 hónapos utánkövetésével az első időközi elemzés idején (az adatgyűjtés vége 2018. október 1.).</p> <p>^dA p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-tesztből származik, életkor (18-tól <75, ≥75) és citogenetikai kockázat (közepes kockázat, magas kockázat) szerint stratifikálva, a randomizáláskor történt beosztás alapján.</p>		

5. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a VIALE-A vizsgálatban



Veszélveztetett betegek száma

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
PBO+AZA	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1		
VEN+AZA	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	

IDŐ (HÓNAP)

A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontokat a 15. táblázat mutatja be.

15. táblázat: További hatásossági végpontok a VIALE-A vizsgálatban

Végpont	Venetoklax + azacitidin n=286	Placebo + azacitidin n=145
CR arány n (%) (95%-os CI) p-érték ^a	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
medián DOR ^b , hónap (95%-os CI)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
CR+CRi arány n (%) (95%-os CI) medián DOR ^b , hónap (95%-os CI)	190 (66) (61, 72) 17,5 (13,6; -)	41(28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5)
CR+CRi arány a 2. ciklus kezdetén, n (%) (95%-os CI) p-érték ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
Transzfúzió-független betegek aránya, (thrombocyta) n (%) (95%-os CI) p-érték ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
Transzfúzió-független betegek aránya, (vörösvértest) n (%) (95%-os CI) p-érték ^a	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)

Végpont	Venetoklax + azacitidin n=286	Placebo + azacitidin n=145
CR+CRi MRD-válaszadási arány ^d n (%) (95%-os CI) p-érték ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
	<0,001	
Eseménymentes túlélés események száma, n (%) medián EFS ^e , hónap (95%-os CI) relatív házárd (95%-os CI) ^c p-érték ^c	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
	0,63 (0,50; 0,80) <0,001	
<p>CI = konfidencia intervallum; CR = komplett remisszió; CRi = komplett remisszió nem megfelelő véresejtszámokkal; DOR = terápiás válasz időtartama; EFS = eseménymentes túlélés; MRD = minimális/mérhető reziduális betegség; n = válaszok száma vagy események száma; - = nem érték el.</p> <p>CR (komplett remisszió) definíció szerint 1000/mikroliter feletti abszolút neutrofilszám, 100 000/mikroliter feletti vérlemezkeszám, vörösvértest transzfúzió függetlenség és 5% alatti csontvelői blaszt. Keringő és Auer-pálcás blasztok hiánya; extramedulláris betegség hiánya.</p> <p>A transzfúzió-függetlenség definíció szerint egy legalább 56 napos (≥ 56 nap) időszak transzfúzió nélkül a vizsgálati gyógyszer első adagjának alkalmazása után, és utolsó adagjának alkalmazása előtt illetve annak napján +30 nap; az 56 napos időszakon belül nem lehet sem relapszus, sem betegségprogresszió, sem új terápia megkezdése, bármelyik is következzen előbb.</p> <p>^aA p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-tesztből származik, életkor (18–tól <75, ≥ 75) és citogenetikai kockázat (közepes kockázat, magas kockázat) szerint stratifikálva, a randomizáláskor történt beosztás alapján.</p> <p>^bA DOR (terápiás válasz időtartama) definíció szerint CR DOR esetében az első CR választól, CR+CRi DOR esetében az első CR vagy CRi választól a megerősített morfológiai relapszus első dátumáig vagy a betegség megerősített progressziójáig, illetve a halálig eltelt idő, amelyik korábban következik be. A medián DOR Kaplan–Meier-becslésből származik.</p> <p>^cA relatív házárd becslés (venetoklax +azacitidin vs. placebo + azacitidin) alapja a Cox-féle arányos kockázati modell, életkor (18-tól <75, ≥ 75) és citogenetika (közepes kockázat, magas kockázat) szerint stratifikálva, a randomizáláskor történt beosztás alapján; a p-érték alapja az ugyanezen tényezők szerint stratifikált lograng próba.</p> <p>^dA CR+CRi MRD-válaszarány definíció szerint azon betegek %-a, akik CR-t vagy CRi-t értek el, és MRD-választ mutattak 10^{-3} alatti csontvelői blaszt számmal, amelyet standard központi többszínű áramlási citometriával határoztak meg.</p> <p>^eKaplan–Meier becslés.</p>		

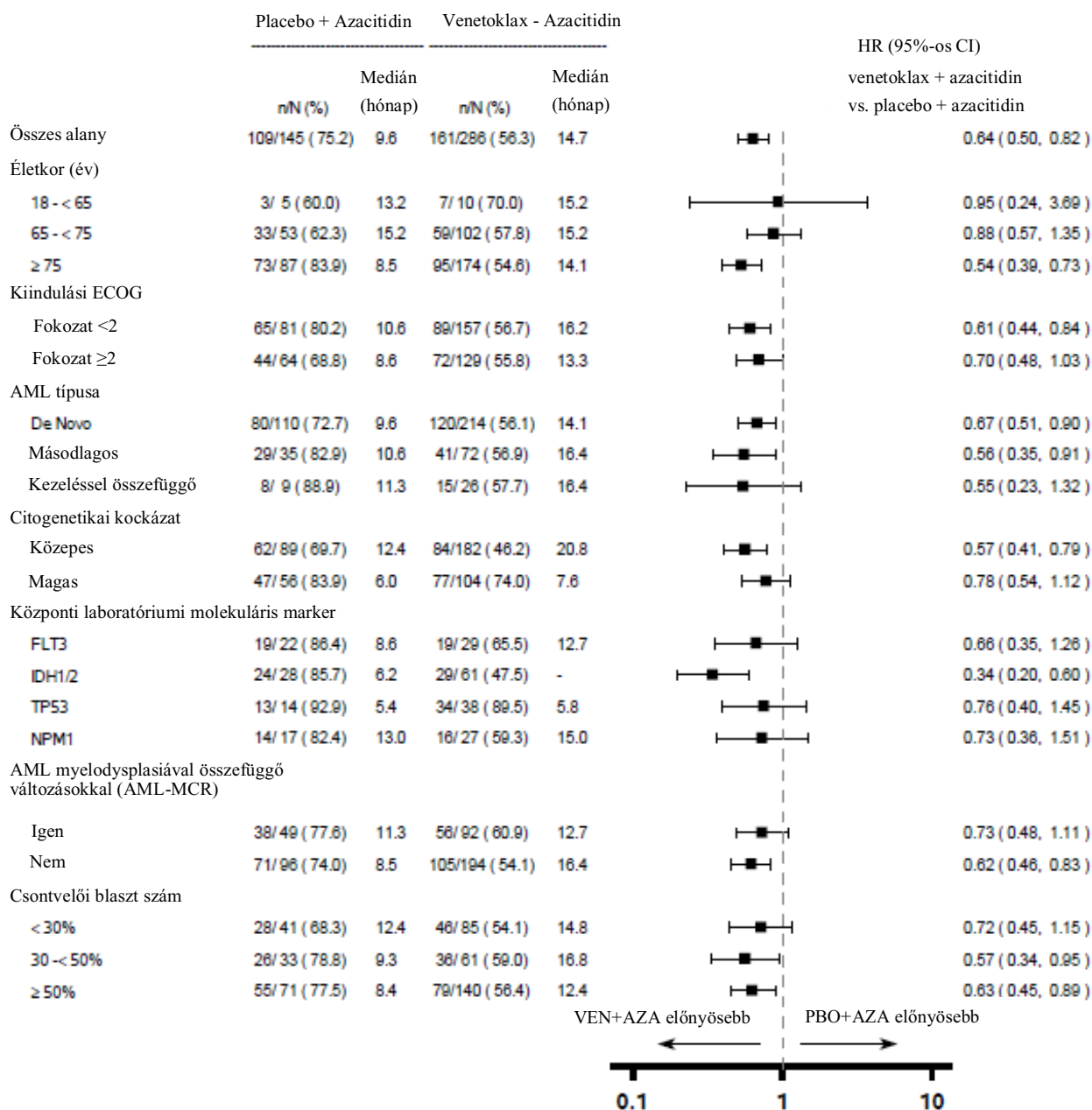
Az *FLT3* mutációt mutató betegeknél a CR+CRi arány 72% (21/29; [95%-os CI: 53, 87]) és 36% (8/22; [95%-os CI: 17, 59]) volt a venetoklax + azacitidin, valamint a placebo + azacitidin karon, ebben a sorrendben (p=0,021).

Az *IDH1/IDH2* mutációt mutató betegeknél a CR+CRi arány 75% (46/61; [95%-os CI: 63, 86]) és 11% (3/28; [95%-os CI: 2, 28]) volt a venetoklax + azacitidin, valamint a placebo + azacitidin karon, ebben a sorrendben (p<0,001).

A kiinduláskor vörösvértest-transzfúzióra szoruló, és venetoklax + azacitidin kezelésben részesülő betegek 49%-a (71/144) transzfúzió függetlenné vált. A kiinduláskor vérlemezke transzfúzióra szoruló, és venetoklax + azacitidin kezelésben részesülő betegek 50%-a (34/68) transzfúzió függetlenné vált.

A CR vagy CRi első válaszig eltelt idő mediánja 1,3 hónap volt (tartomány: 0,6–9,9 hónap) a venetoklax + azacitidin kezelés esetében. A CR vagy CRi legjobb válaszig eltelt idő mediánja 2,3 hónap volt (tartomány: 0,6–24,5 hónap).

6. ábra: A teljes túlélés forest plot analízise alcsoportonként a VIALE-A vizsgálatban



- = nem érték el.

Az előre megadott másodlagos végpont OS esetében az *IDH1/2* mutációs csoportban a $p < 0,0001$ (nem stratifikált lograng próba).

A nem stratifikált relatív házárd (HR) az X-tengelyen látható logaritmikus skálán.

Venetoklax azacitidinnel vagy decitabinnal együtt alkalmazva újonnan diagnosztizált AML-es betegeknél – M14-358

A M14-358 egy nem randomizált, I./II: fázisú klinikai vizsgálat, amely a venetoklax és azacitidin (n=84) vagy decitabin (n=31) kombináció alkalmazását értékelte újonnan diagnosztizált, intenzív kemoterápiára alkalmatlan AML-es betegeknél. A betegek a venetoklaxot napi titrálás során kapták a

naponta egyszeri 400 mg fenntartó dózis eléréséig. Az azacitidint hasonlóképpen alkalmazták az M14-358 vizsgálatban, mint a VIALE-A randomizált vizsgálatban. A decitabint 20 mg/m² dózisban, intravénásan adták, minden egyes 28 napos ciklus 1-5. napján, az 1. ciklus 1. napjától kezdve.

Az utánkövetési idő mediánja 40,4 hónap volt (tartomány: 0,7–42,7 hónap) a venetoklax + decitabin kezelés esetében.

A venetoklax + decitabin kombinációval kezelt betegek medián életkora 72 év volt (tartomány: 65-86 év), 87%-uk kaukázusi, 48%-uk férfi volt, és 87%-uknak volt 0 vagy 1 az ECOG pontszáma. A CR+CRi arány 74% volt (95%-os CI: 55, 88) decitabinnal kombinációban.

Idős betegek

A 194, korábban már kezelt CLL-es betegek közül, akik a venetoklaxot rituximabbal kombinációban kapták, 50% volt 65 éves vagy idősebb.

Az 107 beteg közül, akiket az M13-982 vizsgálatban a hatásosság szempontjából értékelték, 57% volt 65 éves vagy idősebb.

A 127 beteg közül, akiket az M14-032 vizsgálatban hatásosság szempontjából értékelték, 58% volt 65 éves vagy idősebb.

A 352 beteg közül, akiket a 3 nyílt monoterápiás elrendezésű vizsgálatban biztonságosság szempontjából értékelték, 57% volt 65 éves vagy idősebb.

A VIALE-A klinikai vizsgálatban (venetoklax + azacitidin karon) résztvevő 283, újonnan diagnosztizált AML-es beteg közül 96% volt 65 éves vagy idősebb, és 60% volt 75 éves vagy idősebb.

Az M14-358 klinikai vizsgálatban venetoklax és decitabin kombinációval kezelt 31 beteg közül 100% volt 65 éves vagy idősebb, és 26% volt 75 éves vagy idősebb.

A biztonságosság és hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget az idősebb és fiatalabb betegek között a kombinációs és a monoterápiás vizsgálatokban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Venclyxto vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus lymphoid leukaemia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Venclyxto vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően AML-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Többszörös orális alkalmazást követően a venetoklax maximális plazmakoncentrációja az adagolás után 5-8 óra múlva alakult ki. A venetoklax dinamikus egyensúlyi AUC-értéke arányosan emelkedett a 150-800 mg dózistartományban. Alacsony zsírtartalmú étrend mellett a venetoklax átlagos (\pm szórás) dinamikus egyensúlyi C_{max}-értéke 2,1 \pm 1,1 μ g/ml volt, az AUC₂₄-értéke pedig 32,8 \pm 16,9 μ g•h/ml volt napi egyszeri 400 mg dózis esetén.

Az étkezés hatásai

Alacsony zsírtartalmú étrenddel együtt történő adagolással a venetoklax expozíció hozzávetőlegesen 3,4-szeresével, míg magas zsírtartalmú étrend esetén 5,1-5,3-szeresével nőtt az éhomi gyógyszerbevitellel összehasonlítva. A venetoklaxot étkezés közben javasolt bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A venetoklax nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjéhez, a szabad frakció aránya a plazmában <0,01 az 1-30 μM (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$) koncentrációtartományban. Az átlagos vér-plazma arány 0,57 volt. A venetoklax látszólagos eloszlási térfogata populációs becsléssel ($V_{d,ss}/F$) 256-321 l közötti tartományban volt a betegeknél.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a venetoklax főként a citokróm P450 CYP3A4 útján metabolizálódik. A plazmában található fő metabolit az M27, amelynek BCL-2-gátló hatása legalább 58-szor gyengébb a venetoklaxénál *in vitro*.

In vitro kölcsönhatás vizsgálatok

Egyidejű alkalmazás CYP- és UGT-szubsztrátokkal

In vitro vizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy klinikailag releváns koncentrációban adagolva a venetoklax nem inhibitora és nem induktora a CYP1A2-nek, a CYP2B6-nak, a CYP2C19-nek, a CYP2D6-nak vagy a CYP3A4-nek. A venetoklax a CYP2C8, a CYP2C9 és az UGT1A1 gyenge inhibitora *in vitro*, de ez várhatóan nem okoz klinikailag releváns gátlást. A venetoklax nem gátolja az UGT1A4-et, az UGT1A6-ot, az UGT1A9-et és az UGT2B7-et.

Egyidejű alkalmazás szubstrátokkal/inhibitorokkal

A venetoklax P-gp- és BCRP-szubsztrát, és P-gp- és BCRP-inhibitor, továbbá gyenge OATP1B1-inhibitor *in vitro* (lásd 4.5 pont). A venetoklax klinikailag releváns koncentrációban várhatóan nem okoz OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vagy MATE2K gátlást.

Elimináció

A venetoklax terminális fázis eliminációs féleletideje a populációs becslés alapján körülbelül 26 óra. A venetoklax minimális akkumulációt mutat 1,30-1,44 közötti akkumulációs arányszámmal. Radioaktívan jelölt [^{14}C]-venetoklax egyszeri 200 mg adagjának egészséges alanyoknál történő alkalmazása utáni 9 napon belül a dózis >99,9%-a a székletből visszanyerhető volt, és a dózis <0,1% választódott ki a vizelettel. A farmakológiailag változatlan venetoklax a székletben kiválasztott radioaktív dózis 20,8%-át adta ki. A venetoklax farmakokinetikája nem változik az idővel.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, melyet 321 enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő ($\text{CrCl} \geq 60$ és < 90 ml/perc), 219 közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő ($\text{CrCl} \geq 30$ és < 60 ml/perc), 5 súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/perc és < 90 ml/perc), illetve 224 normál vesefunkciójú alany ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/perc) bevonásával végeztek, megállapították, hogy a venetoklax expozíció az enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő alanyoknál hasonló volt a normál vesefunkciójúak esetén kapott értékhez. A venetoklax farmakokinetikáját sem $\text{CrCl} < 15$ ml/perc esetén, sem dializált betegeknél (lásd 4.2 pont) nem vizsgálták.

Májkárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés 74 enyhe és 7 közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő beteg, valamint 442 normál májfunkciójú alany adatainak értékelésével igazolta, hogy a venetoklax expozíció az enyhe és közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál hasonló a normál májfunkció mellett tapasztaltakhoz. Az enyhe májkárosodás definíciója vagy a normál összbilirubin és glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) > a normálérték felső határánál (ULN) vagy az összbilirubin >1,0-1,5-szerese az ULN-értékének; a közepesen súlyos fokú májkárosodás definíciója szerint az összbilirubin >1,5-3,0-szorosa az ULN-értékének; míg a súlyos fokú májkárosodás definíciója szerint az összbilirubin >3,0 ULN.

Egy kifejezetten a májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban a venetoklax C_{max} - és AUC-értéke enyhe (Child-Pugh A; n = 6) vagy közepesen súlyos fokú (Child-Pugh B; n = 6) májkárosodásban szenvedő betegekénél hasonló volt a normál májfunkciójú betegekéhez, egyszeri 50 mg venetoklax-adag bevétele után. Súlyos fokú (Child-Pugh C; n = 5) májkárosodásban szenvedő betegekénél a venetoklax átlagos C_{max} -értéke hasonló volt a normál májfunkciójú betegekéhez, de a venetoklax AUC_{inf}-érték átlagosan 2,7-szer magasabb volt (tartomány: változatlantól ötször magasabbig), mint a venetoklax AUC_{inf}-érték a normál májfunkciójú betegekénél (lásd 4.2 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg és rassz hatásai

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor, a nem és a testsúly nem befolyásolják a venetoklax clearance-ét. Az expozíció 67%-kal nagyobb az ázsiai alanyoknál, mint a nem ázsiai alanyoknál. Ez a különbség nem számít klinikailag relevánsnak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A venetoklaxszal végzett állatkísérletekben megfigyelt toxicitások közé tartozott a lymphocytaszám és a vörösvérsejt tömeg dóziszfüggő csökkenése. Mindkét hatás reverzibilis volt a venetoklax adagolásának megszüntetését követően, a lymphocytaszám a kezelés után 18 héttel állt helyre. A B- és a T-sejtvonalak is érintettek voltak, legjelentősebb mértékben a B-sejtek száma csökkent.

A venetoklax sejtnekrózist is okozott különböző szövetekben, így az epehólyagban és az exokrin hasnyálmirigyszövetben, miközben azonban semmi sem utalt a szöveti integritás sérülésére vagy szervi diszfunkcióra; ezek a változások nagyságrendjüket tekintve minimálisak-enyhék voltak.

Körülbelül 3 hónapig tartó napi adagolás után a venetoklax kutyáknál a szőrzet progresszív kiféheredését okozta a szőrszálak melanin pigmenttartalmának elvesztése miatt.

Karcinogenitás/genotoxicitás

A venetoklax és M27 fő humán metabolitja nem volt karcinogén egy 6 hónapos transzgenikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban, 400 mg/ttkg/nap venetoklax orális dózissal, illetve 250 mg/ttkg/nap M27 egyszeri dózissal. A 400 mg/nap klinikai AUC-hez képest az expozíciós határok (AUC) a következők voltak: kb. 2-szeres a venetoklax esetében, és 5,8-szeres az M27 esetében.

A venetoklax nem volt genotoxikus hatású a bakteriális mutagenitási, az *in vitro* kromoszóma-aberrációs és az *in vivo* egér micronucleus tesztek alapján. Az M27-metabolit vizsgálata a bakteriális mutagenitási és a kromoszóma-aberrációs tesztekben negatív eredményt mutatott genotoxicitás szempontjából.

Reproduktív toxicitás

A hím és nőstény egereken végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatok nem mutattak ki a termékenységet befolyásoló hatásokat. Heréket érintő toxicitást (csírasejtvesztést) észleltek kutyáknál általános toxicitási vizsgálatokban, amikor az expozíció elérte a 400 mg-os

adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 0,5-18-szoros értékét. Ennek az eredménynek a reverzibilitását nem igazolták.

Egereken végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a venetoklax alkalmazását fokozott mértékű post-implantációs vetéléssel és csökkent magzati testsúllyal hozták összefüggésbe a 400 mg-os adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 1,1-szeres értékénél. Az M27 fő humán metabolitot post-implantációs vetéléssel és reszorpcióval hozták összefüggésbe a 400 mg venetoklax adaghoz tartozó humán M27 AUC-expozíció kb. 9-szeres értékénél. A venetoklax nyulaknál a 400 mg-os adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 0,1-szeres értékénél anyai toxicitást okozott, míg magzati toxicitást nem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Venclyxto 10 mg filmtabletta

Tablettamag

Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)
Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 50 mg filmtabletta

Tablettamag

Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 100 mg filmtabletta

Tablettamag

Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)
Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Venclyxto 10 mg filmtabletta

2 év.

Venclyxto 50 mg filmtabletta

2 év.

Venclyxto 100 mg filmtabletta

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási feltételeket nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Venclyxto filmtabletta 1, 2 vagy 4 filmtablettát tartalmazó PVC/PE/PCTFE-alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Venclyxto 10 mg filmtabletta

A filmtabletták 10 vagy 14 tablettát (2 tablettát buboréksomagolásonként) tartalmazó dobozban kerülnek forgalomba.

Venclyxto 50 mg filmtabletta

A filmtabletták 5 vagy 7 tablettát (1 tablettát buboréksomagolásonként) tartalmazó dobozban kerülnek forgalomba.

Venclyxto 100 mg filmtabletta

A filmtabletták 7 (1 tablettát buboréksomagolásonként) vagy 14 tablettát (2 tablettát buboréksomagolásonként) tartalmazó dobozban vagy 112 tablettát (4 × 28 tablettát, buboréksomagolásonként 4 tablettát) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tableta)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tableta)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tableta)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tableta)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tableta)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tableta)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 × 28) tableta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. december 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. augusztus 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Venclyxto egyes tagállamokban történő alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját, valamint a program bármely egyéb szempontjait.

Az oktatási program célja:

- A hematológusok tájékoztatása TLS kockázatról, a dózisztitrálási ütemterv szigorú betartásáról, és a Venclyxto esetében elvégzendő TLS kockázat-minimalizálási intézkedésekről a frissített alkalmazási előírásban.

- A hematológusok tájékoztatása arról, hogy minden betegnek adniuk kell egy betegkártyát, ami tartalmazza a TLS tüneteit, amelyek előfordulása esetén a betegeknek azonnal orvoshoz fordulni, valamint a tartalmazza a TLS megelőzésére vonatkozó teendőket.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) a Venclyxto-t forgalmazó minden tagállamban köteles hozzáférést biztosítani/ellátni az alábbi oktatási csomaggal minden egészségügyi szakembert és beteget/gonдозót, akik várhatóan felírhatják, kiadhatják, illetve használni fogják a Venclyxto-t.

- Kezelőorvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegtájékoztató csomag

Kezelőorvosoknak szóló oktatóanyag:

- Alkalmazási előírás
- Betegkártya

Betegkártya:

- A venetoklaxot felíró orvos és a beteg elérhetőségi adatai.
- A TLS kockázatát minimalizáló utasítások a betegek számára.
- A TLS tüneteinek listája, amelyek előfordulása esetén a betegnek cselekednie kell, például azonnal orvoshoz kell fordulnia.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy a betegnek mindig magával kell hordania a betegkártyát, és meg kell mutatnia az ellátásában részt vevő minden egészségügyi szakembernek (pl. sürgősségi ellátóknak stb.).
- Tájékoztatás a beteget ellátó egészségügyi szakemberek számára, miszerint a venetoklax kezelés a TLS kockázatával függ össze.

A betegtájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 napi kiszerelés)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
10 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

5 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
7 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
7 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁSON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját **reggel** vegye be étellel és vízzel. Igyon naponta 1,5-2 liter vizet.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegtájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Gyűjtőcsomagolás (blue boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 (4 × 28) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclxyto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – gyűjtőcsomagolás (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem forgalmazható

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagját minden nap ugyanakkor vegye be étellel és vízzel.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegtájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Venclyxto 10 mg filmtabletta
Venclyxto 50 mg filmtabletta
Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Venclyxto és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Venclyxto alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Venclyxto-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Venclyxto és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Venclyxto?

A Venclyxto rákellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga a venetoklax. A Venclyxto az úgynevezett „BCL-2 gátlók” gyógyszercsoportba tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Venclyxto?

A Venclyxto-t az alábbi betegségekben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák:

- krónikus limfoid leukémia (CLL). A Venclyxto-t más gyógyszerekkel együtt vagy önmagában adhatják Önnek.
- akut mieloid leukémia (AML). A Venclyxto-t más gyógyszerekkel együtt adhatják Önnek.

A krónikus limfoid leukémia (CLL) a limfocitáknak nevezett fehérvérsejteket és a nyirokcsomókat érintő daganatos megbetegedés. CLL-ben a limfociták túl gyorsan osztódnak és túl sokáig élnek, így túlságosan sok lesz belőlük a vérben.

Az akut mieloid leukémia (AML) a mieloid sejteknek nevezett fehérvérsejteket érintő daganatos megbetegedés. AML-ben a mieloid sejtek túl gyorsan osztódnak és nagyon gyorsan nőnek a csontvelőben és a vérben, így túl sok lesz belőlük, vörösvértestből pedig nem elégséges.

Hogyan fejti ki a Venclyxto a hatását?

A Venclyxto a hatását a szervezet egyik fehérjéjének, a „BCL-2” fehérjéjének a gátlása révén fejti ki. Ez a fehérje nagy mennyiségben található meg bizonyos rákos sejtekben és segíti a rákos sejtek túlélését. Ennek a fehérjének a gátlása elősegíti a rákos sejtek pusztulását és számuk csökkenését. Lassítja a betegség súlyosbodását is.

2. Tudnivalók a Venclyxto alkalmazása előtt

Ne szedje a Venclyxto-t, ha:

- allergiás a venetoklaxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- krónikus limfoid leukémiában szenved, és az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, amikor a kezelést elkezd, és közben fokozatosan emelik az adagját (általában 5 hét alatt). Erre azért van szükség, mert súlyos és életveszélyes hatások alakulhatnak ki, ha a Venclyxto-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt alkalmazza:
 - itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol gombás fertőzések kezelésére
 - klaritromicin bakteriális fertőzések kezelésére
 - ritonavir HIV-fertőzés kezelésére.

Amikor a Venclyxto dózisát a rendes fenntartó adagra emelték, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy újból elkezdheti-e szedni ezeket a gyógyszereket.

- közönséges orbáncfű-tartalmú készítményt szed, melyet depresszióban szoktak alkalmazni. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt bevinné a Venclyxto-t.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön által alkalmazott gyógyszerekről, beleértve a vénköteles és a vén nélkül kapható gyógyszereket, vitaminokat és gyógynövénykészítményeket. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa leállítja bizonyos gyógyszereinek a szedését, amikor a Venclyxto-kezelést elkezd, illetve az első napokban vagy hetekben is, amikor a dózisát a rendes fenntartó adagra növelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Venclyxto alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- veseproblémái vannak, mert ebben az esetben megnőhet a tumorlízis szindrómának nevezett mellékhatás kockázata
- májproblémái vannak, mert ebben az esetben megnőhet a mellékhatások kialakulásának kockázata. Orvosának esetleg csökkentenie kell az Ön Venclyxto-adagját.
- úgy gondolja, hogy fertőzése van, illetve ha tartós vagy visszatérő fertőzése volt
- oltás beadatását tervezi.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, vagy ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a gyógyszer alkalmazása előtt.

Tumorlízis szindróma

A kezelés során a ráksejtek gyors lebomlása miatt bizonyos emberek vérében a szervezetben található bizonyos sók (pl. kálium és húgysav) rendellenes szintjei alakulhatnak ki. Ez a veseműködés változásához, rendellenes szívveréshez vagy görcsrohamokhoz vezethet. Ez a jelenség a tumorlízis szindróma (TLS). A tumorlízis szindróma kockázata a Venclyxto-kezelés első napjaiban vagy heteiben áll fenn, ahogy a dózisát növelik.

Ha Ön CLL-ben szenved

A kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vérvizsgálatokkal fogja ellenőrizni a tumorlízis szindróma jeleit.

A kezelőorvosa még a Venclyxto-kezelés megkezdése előtt gyógyszereket fog adni Önnek, hogy megelőzze a húgysavszint emelkedését a szervezetében.

Bőséges mennyiségű víz (legalább 1,5-2 liter naponta) fogyasztásával segítheti a ráksejtek bomlástermékeinek vizelettel történő eltávolítását a szervezetéből, és így csökkentheti a tumorlízis szindróma kialakulásának kockázatát (lásd 3. pont).

Azonnal értesítse a kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a tumorlízis szindróma 4. pontban felsorolt bármely tünetét észleli.

Ha Önnél fennáll a tumorlízis szindróma kockázata, kórházi kezelésre kerülhet sor, hogy szükség szerint vénás folyadékpótlást adhassanak Önnek, gyakrabban végezzenek vérvizsgálatokat és ellenőrizhessék az esetleges mellékhatásokat. Így kideríthető, hogy biztonságosan folytathatja-e a gyógyszer szedését.

Ha Ön AML-ben szenved

Elképzelt, hogy Önt kórházban fogják kezelni, ahol orvosa vagy ápolója gondoskodik arról, hogy elegendő vizet/folyadékot kapjon, gyógyszereket adnak Önnek a húgysav felhalmozódásának elkerülése érdekében, valamint vérvizsgálatot végeznek, mielőtt Ön elkezdi szedni a Venclyxto-t, miközben növelik az adagját, és amikor elkezdi a teljes adagot szedni.

Gyermekek és serdülők

A Venclyxto nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél. Ennek az az oka, hogy a készítményt ezeknél a korcsoportoknál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Venclyxto

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek növelhetik vagy csökkenthetik a venetoklax mennyiségét a vérben:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok - ciprofloxacín, klaritromicin, eritromicin, nafcillin vagy rifampicin
- görcsrohamok megelőzésére vagy az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek - karbamazepin, fenitoin
- HIV-fertőzés elleni gyógyszerek - efavirenz, etravirin, ritonavir
- magas vérnyomás vagy angina (szorító mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszerek - diltiazem, verapamil
- a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek – kolesztiramin, kolesztipol, koleszevelam
- a pulmonáris artériás hipertónia nevű tüdőbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer - boszentán
- egy alvási rendellenesség (narkolepszia) kezelésére szolgáló gyógyszer - modafinil
- közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítmény

Lehetséges, hogy kezelőorvosa módosítani fogja a Venclyxto adagját.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel a Venclyxto befolyásolhatja a hatásukat:

- vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek: warfarin, dabigatrán
- a digoxin nevű, szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer
- az everolimusz nevű rákellenes gyógyszer
- a szirolimusz nevű, szervkilökődést megakadályozó gyógyszer
- a sztatínoknak nevezett koleszterinszint csökkentő gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide értendők a vény nélkül kapható gyógyszerek, a gyógynövénykészítmények és az étrend-kiegészítők. Ez azért van, mert a Venclyxto befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Ugyanígy, más gyógyszerek befolyásolhatják a Venclyxto hatását.

A Venclyxto egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútot vagy grépfrút tartalmú ételt, keserű narancsot (narancslekvárban gyakran használják) vagy csillaggyümölcsöt (karambolát) a Venclyxto-kezelés ideje alatt – ide értve az elfogyasztásukat, a belőlük készült levek italként történő fogyasztását, illetve az olyan étrend-kiegészítők fogyasztását, amelyek ezeket tartalmazhatják. Ezek növelhetik a vérében a venetoklax mennyiségét.

Terhesség

- Ne essen teherbe, miközben ezt a készítményt szedi. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A Venclyxto nem alkalmazható terhesség alatt. A venetoklax biztonságosságáról terhes nőknél történő alkalmazás esetén nem áll rendelkezésre információ.

Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nőknek nagyon hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés során, illetve a Venclyxto utolsó adagjának alkalmazása után még legalább 30 napig. Amennyiben ön hormonális fogamzásgátlást alkalmaz tablettá vagy orvostechikai eszköz formájában, egy mechanikai fogamzásgátló módszert is kell alkalmaznia (például gumióvszer), mert a hormonális fogamzásgátló tabletták vagy eszközök hatását a Venclyxto befolyásolhatja.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik a gyógyszer szedése során.

Szoptatás

Ne szoptasson, miközben ezt a készítményt szedi. Nem ismert, hogy a Venclyxto hatóanyaga belekerül-e az anyatejbe.

Termékenység

Állatkísérletek alapján előfordulhat, hogy a Venclyxto a férfiaknál terméketlenséghez (alacsony spermiumszám vagy spermiumhiány) vezethet. Ez befolyásolhatja a gyermeknemzés képességét férfiaknál. A Venclyxto-kezelés megkezdése előtt kérje ki kezelőorvosa tanácsát a spermiumtárolási lehetőségekről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Venclyxto alkalmazása után fáradtnak érezheti magát vagy szédülhet, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Venclyxto nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

Ha Ön CLL-ben szenved

A Venclyxto-kezelést kis adaggal kezdik 1 hétig. Kezelőorvosa ezután a következő 4 hétben fokozatosan emeli az adagot a végleges dózis eléréséig. Az első 4 héten hetente új dobozzal kap a gyógyszerből.

- a kezdő adag naponta egyszer 20 mg (két darab 10 mg-os tablettá) 7 napon át.

- a dózist 50 mg-ra (egy darab 50 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 100 mg-ra (egy darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 200 mg-ra (két darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 400 mg-ra (négy darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
 - Ha a Venclyxto-kezelést önmagában kapja, a 400 mg-os napi adagot kell szednie, ami a szokásos adag, addig, amíg szükséges.
 - Ha a Venclyxto-kezelést rituximabbal kombinációban kapja, a 400 mg-os napi adagot 24 hónapig kell szednie.
 - Ha a Venclyxto-kezelést obinutuzumabbal kombinációban kapja, a 400 mg-os napi adagot kb. 10 hónapig kell szednie.

Az adagját módosíthatják mellékhatások miatt. Az adagját a kezelőorvosa fogja meghatározni.

Ha Ön AML-ben szenved

A Venclyxto-kezelést kisebb adaggal kezdik. Orvosa fokozatosan fogja növelni az adagot minden nap, az első 3 napon. 3 nap után a teljes, normál adagot kapja majd. Az adagot (tablettákat) naponta egyszer kell bevenni.

Az adagokat az alábbi táblázat tartalmazza

Nap	Venclyxto napi adag
1.	100 mg (egy 100 mg-os tablettá)
2.	200 mg (két 100 mg-os tablettá)
3. és további napok	400 mg (négy 100 mg-os tablettá)

Kezelőorvosa a Venclyxto-t más gyógyszerekkel (azacitidinnel vagy decitabinnal) együtt fogja Önnek adni.

Ön mindaddig a teljes adag Venclyxto-t fogja kapni, amíg az AML súlyosabbá nem válik, illetve amíg a súlyos mellékhatások miatt már nem szedheti a Venclyxto-t.

Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?

- A tablettát minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be, étkezés közben
- A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le
- A tablettát ne rágja szét, zúzza össze vagy törje szét
- A kezelés első napjaiban vagy heteiben, amikor növelik az adagot, reggel vegye be a tablettákat, hogy ezzel is segítse a szükség esetén elvégzendő vérvizsgálatokat.

Ha hányna a Venclyxto bevétele után, ugyanazon a napon már ne vegyen be új gyógyszert. A következő adagot a következő napon, a szokásos időben vegye be. Ha probléma merül fel a Venclyxto alkalmazása kapcsán, beszéljen kezelőorvosával.

Igyon vizet bőségesen

Ha Ön CLL-ben szenved

Nagyon fontos, hogy sok vizet igyon a Venclyxto-kezelés első 5 hetében. Ez segít eltávolítani a ráksejtek bomlástermékeit a vérből a vizeleten keresztül.

Igyon meg legalább 1,5-2 liter vizet minden nap, már két nappal azelőtt kezdve, hogy elkezdené szedni a Venclyxto-t. A nem alkoholos és koffeint nem tartalmazó italok is beszámíthatók ebbe a mennyiségbe, de ne igyon grépfrütlevelet, keserű narancsot vagy csillaggyümölcsöt (karambolát) tartalmazó italt. Igyon meg legalább 1,5-2 liter vizet azon a napon is, amikor elkezdi a

Venclyxto-kezelést. Igyon meg ugyanennyi vizet (legalább 1,5-2 liter naponta) minden alkalommal azokon a napokon is, amikor emelik a Venclyxto adagját, és az ezt megelőző két napon is.

Ha a kezelőorvosa szerint Önnél fennáll a tumorlízis szindróma kockázata, kórházi kezelésre kerülhet sor, hogy szükség szerint vénás folyadékpótlást adhassanak, gyakrabban végezzenek vérvizsgálatokat és ellenőrizhessék az esetleges mellékhatásokat. Így kideríthető, hogy biztonságosan folytathatja-e a Venclyxto szedését.

Ha Ön AML-ben szenved

Nagyon fontos, hogy sok vizet igyon a Venclyxto alkalmazása során, különösen a kezelés elkezdése és az adag növelése során. A víz fogyasztása segít eltávolítani a daganatos sejtek bomlástermékeit a vérből a vizeleten keresztül. Ha szükséges, ennek biztosítása érdekében orvosa vagy ápolója vénás úton ad Önnek folyadékot, ha kórházban kezelik.

Ha az előírtnál több Venclyxto-t vett be

Ha az előírtnál több Venclyxto-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy menjen azonnal kórházba. Vigye magával a gyógyszert és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Venclyxto-t

- Ha még kevesebb mint 8 óra telt el azóta, amikor szokásos esetben beveszi a tablettát, akkor a lehető leghamarabb vegye be az adagját.
- Ha több mint 8 óra telt el azóta, amikor szokásos esetben beveszi a tablettát, akkor aznap már ne vegye be az adagját. Másnap térjen vissza a szokásos adagolási ütemezéséhez.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ne hagyja abba a Venclyxto szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa kéri erre. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszerrel összefüggésben a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Tumorlízis szindróma (gyakori – 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

A tumorlízis szindróma bármely tünetének észlelése esetén hagyja abba a Venclyxto szedését és azonnal kérjen orvosi segítséget:

- láz vagy hidegrázás
- hányinger vagy hányás
- zavartság
- légszomjérzés
- rendszertelen szívverés
- sötét színű vagy zavaros vizelet
- szokatlan fáradtság érzése
- izomfájdalom vagy kellemetlen érzés az ízületekben
- rohamok vagy görcsrohamok
- hasi fájdalom és puffadás

Alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) és fertőzések (nagyon gyakori – 10 betegből több mint 1-et érinthet)

Kezelőorvosa a Venclyxto-kezelés során ellenőrizni fogja a vérképét. Az alacsony fehérvérsejtszám növelheti a fertőzések kockázatát. Ennek jeleként kialakulhat láz, hidegrázás, gyengeség vagy zavartság érzete, köhögés, vizeléskor jelentkező fájdalom vagy égő érzés. Bizonyos fertőzések, mint például a tüdőgyulladás vagy fertőzés a vérben (szepszis) súlyosak lehetnek és akár halálhoz vezethetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben fertőzésre utaló jeleket észlel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Ha Ön CLL-ben szenved:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- tüdőgyulladás
- felső légúti fertőzés – tünetei lehetnek az orrfolyás, a torokfájás vagy a köhögés
- hasmenés
- hányinger vagy hányás
- székrekedés
- fáradtságérzet

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

- alacsonyabb vörösvértest szám
- alacsonyabb fehérvérsejtszám (limfocitaszám)
- magasabb káliumszint
- a szervezet egyik sójának (elektrolit), a foszfornak magasabb szintje
- alacsonyabb kalciumszint

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- súlyos fertőzés a vérben (vérmérgezés, szepszis)
- húgyúti fertőzés
- alacsony fehérvérsejtszám láz kíséretében (lázos neutropénia)

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

- magasabb kreatininszint
- magasabb karbamidszint

Ha Ön AML-ben szenved:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- hányinger vagy hányás
- hasmenés
- szájüregi fekély
- fáradtság vagy gyengeség
- tüdő vagy vér fertőzés
- étvágycsökkenés
- ízületi fájdalom
- szédülés vagy ájulás
- fejfájás
- légszomj
- vérzés
- alacsony vérnyomás
- húgyúti fertőzés
- testsúlycsökkenés (fogyás)
- hasfájás (hasi fájdalom)

A vérvizsgálatok az alábbiakat is mutathatják:

- alacsonyabb vérlemezkeszám (thrombocitopénia)
- alacsonyabb fehérvérsejtszám láz kíséretében (lázos neutropénia)
- alacsonyabb vörösvértest szám (anémia)
- magasabb összbilirubinszint
- alacsony káliumszint a vérben.

Gyakori

- epekő vagy epehólyag fertőzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Venclyxto-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel speciális tárolási feltételeket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Venclyxto?

A készítmény hatóanyaga a venetoklax.

- Venclyxto 10 mg filmtabletta: filmtablettánként 10 mg venetoklaxot tartalmaz.
- Venclyxto 50 mg filmtabletta: filmtablettánként 50 mg venetoklaxot tartalmaz.
- Venclyxto 100 mg filmtabletta: filmtablettánként 100 mg venetoklaxot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- A tablettamagban: a kopovidon (K28), a poliszorbát 80 (E433), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii)), nátrium-sztearil-fumarát.

A filmbevonatban:

- A 10 mg-os tabletták halványsárga filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- Az 50 mg tabletták bézs színű filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- A 100 mg-os tabletták halványsárga filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).

Milyen a Venclyxto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Venclyxto 10 mg filmtabletta halványsárga színű, kerek, 6 mm átmérőjű tablettá, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „10” jelzéssel.

A Venclyxto 50 mg filmtabletta bézs színű, hosszúkás, 14 mm hosszú tablettá, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „50” jelzéssel.

A Venclyxto 100 mg filmtabletta halványsárga színű, hosszúkás, 17,2 mm hosszú tablettá, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „100” jelzéssel.

A Venclyxto tabletták kiszerezése dobozokba csomagolt buboréksomagolás az alábbiak szerint:

Venclyxto 10 mg filmtabletta:

- 10 tablettá (5 buboréksomagolás mindegyikében 2 tablettával)
- 14 tablettá (7 buboréksomagolás mindegyikében 2 tablettával)

Venclyxto 50 mg filmtabletta:

- 5 tablettá (5 buboréksomagolás mindegyikében 1 tablettával)
- 7 tablettá (7 buboréksomagolás mindegyikében 1 tablettával)

Venclyxto 100 mg filmtabletta:

- 7 tablettá (7 buboréksomagolás mindegyikében 1 tablettával)
- 14 tablettá (7 buboréksomagolás mindegyikében 2 tablettával)
- 112 (4 × 28) tablettá (4 dobozban 7-7 buboréksomagolás mindegyikében 4 tablettával)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД

Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

Ez a betegtájékoztató az EU/EGT valamennyi nyelvén megtalálható az Európai Gyógyszerügynökség honlapján.

A betegtájékoztató meghallgatásának, illetve <Braille írással készült>, <nagyméretű betűkkel készült> vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.