

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg venetoklaksa.

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg venetoklaksa.

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Venclyxto 10 mg filmom obložena tableta
Blijedožuta, okrugla, bikonveksna tableta promjera 6 mm, s utisnutom oznakom 'V' na jednoj strani i '10' na drugoj strani.

Venclyxto 50 mg filmom obložena tableta
Bež, ovalna, bikonveksna tableta duljine 14 mm i širine 8 mm, s utisnutom oznakom 'V' na jednoj strani i '50' na drugoj strani.

Venclyxto 100 mg filmom obložena tableta
Blijedožuta, ovalna, bikonveksna tableta duljine 17,2 mm i širine 9,5 mm, s utisnutom oznakom 'V' na jednoj strani i '100' na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Venclyxto je u kombinaciji s obinutuzumabom indiciran za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL) u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (vidjeti dio 5.1).

Venclyxto je u kombinaciji s rituksimabom indiciran za liječenje KLL-a u odraslih bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Venclyxto je indiciran kao monoterapija za liječenje KLL-a:

- u prisutnosti delecije 17p ili mutacije gena *TP53* u odraslih bolesnika koji nisu pogodni za liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora ili nisu na njega odgovorili, ili
- u odsustvu delecije 17p ili mutacije gena *TP53* u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili ni na kemoimunoterapiju ni na liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora.

Venclyxto je u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom indiciran za liječenje novodijagnosticirane akutne mijeloične leukemije (AML) u odraslih bolesnika koji nisu podobni za intenzivnu kemoterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje venetoklaksom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka. U bolesnika liječenih venetoklaksom može se razviti sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Potrebno je slijediti informacije opisane u ovom dijelu, uključujući ocjenu rizika, profilaktičke mjere, raspored titracije doze, laboratorijsko praćenje i interakcije lijeka, radi sprječavanja i smanjenja rizika od TLS-a.

Doziranje

Kronična limfocitna leukemija

Raspored titracije doze

Početna doza je 20 mg venetoklaksa jedanput na dan tijekom 7 dana. Doza se mora postupno povećavati tijekom razdoblja od 5 tjedana do dnevne doze od 400 mg na način prikazan u Tablici 1.

Tablica 1: Raspored povećavanja doze u bolesnika s KLL-om

Tjedan	Dnevna doza venetoklaksa
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

5-tjedni raspored titracije doze osmišljen je tako da postupno smanji opterećenje tumorskom masom (engl. *debulk*) i smanji rizik od TLS-a.

Venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom

Venetoklaks se primjenjuje tijekom ukupno 12 ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana: 6 ciklusa u kombinaciji s obinutuzumabom, a zatim 6 ciklusa u monoterapiji.

Obinutuzumab se primjenjuje u dozi od 100 mg 1. dana 1. ciklusa, nakon koje slijedi doza od 900 mg, koja se može primijeniti 1. dana ili 2. dana. Zatim se primjenjuje doza od 1000 mg 8. i 15. dana 1. ciklusa te 1. dana svakog sljedećeg 28-dnevnog ciklusa, tijekom ukupno 6 ciklusa.

Raspored 5-tjedne titracije doze venetoklaksa (vidjeti Tablicu 1) započinje 22. dana 1. ciklusa i traje do 28. dana 2. ciklusa.

Nakon dovršetka titracije doze prema rasporedu preporučena doza venetoklaksa je 400 mg jedanput na dan, a primjenjuje se od 1. dana 3. ciklusa obinutuzumaba do posljednjeg dana 12. ciklusa.

Doza venetoklaksa u kombinaciji s rituksimabom nakon titracije

Preporučena doza venetoklaksa u kombinaciji s rituksimabom je 400 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.1 za informacije o režimu kombiniranog liječenja).

Rituksimab se primjenjuje nakon što bolesnik dovrši titraciju doze prema rasporedu i primi preporučenu dnevnu dozu venetoklaksa od 400 mg tijekom 7 dana.

Venetoklaks se uzima tijekom 24 mjeseca od 1. dana 1. ciklusa primjene rituksimaba (vidjeti dio 5.1).

Doza venetoklaksa u monoterapiji nakon titracije

Preporučena doza venetoklaksa je 400 mg jedanput na dan. Liječenje se nastavlja do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više ne može podnositi.

Akutna mijeloična leukemija

Preporučeni raspored doziranja venetoklaksa (uključujući titraciju doze) prikazan je u Tablici 2.

Tablica 2: Raspored povećavanja doze u bolesnika s AML-om

Dan	Dnevna doza venetoklaksa
1.	100 mg
2.	200 mg
3. i dalje	400 mg

Azacitidin se primjenjuje u dozi od 75 mg/m² površine tijela (*engl. Body surface area, BSA*) bilo intravenski ili supkutano od 1. do 7. dana svakog 28-dnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.

Decitabin se primjenjuje u dozi od 20 mg/m² BSA intravenski od 1. do 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.

Doziranje venetoklaksa može se privremeno prekinuti prema potrebi za zbrinjavanje hematoloških toksičnosti i oporavak krvne slike (vidjeti Tablicu 6).

Liječenje venetoklaksom, u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom, potrebno je nastaviti sve dok se ne opazi progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Prevenција sindroma lize tumora (engl. Tumor Lysis Syndrome, TLS)

U bolesnika liječenih venetoklaksom može se razviti TLS. Za pojedinosti o zbrinjavanju prema indikacijama pogledajte odgovarajući dio u nastavku.

Kronična limfocitna leukemija

Venetoklaks može uzrokovati brzo smanjenje tumora i stoga predstavlja rizik od TLS-a tijekom početne 5-tjedne faze titracije doze u svih bolesnika s KLL-om, bez obzira na opterećenje tumorskom masom i druge karakteristike bolesnika. Promjene u vrijednostima elektrolita koje odgovaraju TLS-u i zahtijevaju neodgodivo zbrinjavanje mogu nastupiti već 6 do 8 sati nakon prve doze venetoklaksa i pri svakom povećanju doze. Prije prve doze venetoklaksa potrebno je ocijeniti faktore rizika od TLS-a specifične za pojedinog bolesnika i potrebno je omogućiti profilaktičku hidraciju i lijekove protiv hiperuricemije kako bi se smanjio rizik od TLS-a.

Rizik od TLS-a je kontinuirano stanje koje se temelji na većem broju faktora, uključujući komorbiditete, posebice smanjenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina [CrCl] <80 ml/min) te opterećenje tumorskom masom. Splenomegalija može doprinijeti ukupnom riziku od TLS-a. Rizik se može smanjiti kako se smanjuje opterećenje tumorskom masom uslijed liječenja venetoklaksom (vidjeti dio 4.4).

Prije uvođenja venetoklaksa, u svih se bolesnika mora odrediti opterećenje tumorskom masom, što uključuje radiografsku ocjenu (npr. CT oslikavanje). Treba odrediti biokemijske parametre krvi (kalij, mokraćna kiselina, fosfor, kalcij i kreatinin) te korigirati postojeća odstupanja od normalnih vrijednosti.

U Tablici 3 u nastavku opisani su preporučena profilaksa za TLS i praćenje tijekom liječenja venetoklaksom na temelju opterećenja tumorskom masom određenog iz podataka iz kliničkog

ispitivanja (vidjeti dio 4.4). Dodatno, za određivanje profilakse i praćenja primjerenih riziku, potrebno je uzeti u obzir sve komorbiditete u bolesnika, liječenih bilo ambulantno ili u bolnici.

Tablica 3: Preporučena profilaksa za TLS na temelju opterećenja tumorskom masom u bolesnika s KLL-om

Opterećenje tumorskom masom		Profilaksa		Praćenje biokemijskih parametara krvi ^{c,d}
		Hidracija ^a	Lijekovi protiv hiperuricemije ^b	Mjesto i učestalost ocjena
Nisko	Svi LN-i <5 cm I ALC <25 x10 ⁹ /l	Peroralno (1,5-2 l)	Alopurinol	Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: prije primjene doze, 6 do 8 sati, 24 sata nakon primjene doze • Za naknadna povišenja doze: prije primjene doze
Srednje	Svi LN-i 5 cm do <10 cm ILI ALC ≥25 x10 ⁹ /l	Peroralno (1,5-2 l) i razmotriti dodatne intravenske primjene	Alopurinol	Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: prije primjene doze, 6 do 8 sati, 24 sata nakon primjene doze • Za naknadna povišenja doze: prije primjene doze • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: razmotriti hospitalizaciju za bolesnike s CrCl <80ml/min; vidjeti u nastavku upute o praćenju u bolnici
Visoko	Svi LN-i ≥10 cm ILI ALC ≥25 x10 ⁹ /l I svi LN-i ≥5 cm	Peroralno (1,5-2 l) i intravenski (150-200 ml/sat prema tome kako se podnosi)	Alopurinol; razmotriti razburikazu ako je početna vrijednost mokraćne kiseline povišena	U bolnici <ul style="list-style-type: none"> • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: prije primjene doze, 4, 8, 12 i 24 sata nakon primjene doze Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> • Za naknadna povišenja doze: prije primjene doze, od 6 do 8 sati, 24 sata nakon primjene doze

ALC (engl. *absolute lymphocyte count*) = apsolutni broj limfocita; CrCl = klirens kreatinina; LN (engl. *lymph node*) = limfni čvor.

^aPotrebno je uputiti bolesnike da svakodnevno piju vodu, započinjući 2 dana prije i tijekom trajanja faze titracije

doze, posebice prije i na dan primjene doze na početku liječenja i pri svakom sljedećem povećanju doze. Intravenska hidracija primjenjuje se za svakog bolesnika koji ne može podnijeti peroralnu hidraciju.
^bAlopurinol ili inhibitor ksantin oksidaze primjenjuje se 2 do 3 dana prije početka liječenja venetoklaksom.
^cOcijeniti biokemijske parametre krvi (kalij, mokraćna kiselina, fosfor, kalcij i kreatinin); pregledati u stvarnom vremenu.
^dPri naknadnim povećanjima doze, pratiti biokemijske parametre krvi nakon 6 do 8 sati te nakon 24 sata od primjene doze za bolesnike koji su i dalje pod rizikom od TLS-a.

Prilagodbe doze kod sindroma lize tumora i drugih toksičnosti

Kronična limfocitna leukemija

Možda će biti potrebni privremeni prekid primjene i/ili smanjenje doze radi toksičnosti. Vidjeti Tablicu 4 i Tablicu 5 za preporučene prilagodbe doze za toksičnosti povezane s venetoklaksom.

Tablica 4: Preporučene prilagodbe doze venetoklaksa kod toksičnosti^a kod KLL-a

Događaj	Pojavljivanje	Mjera koju treba poduzeti
Sindrom lize tumora		
Promjene biokemijskih parametara krvi ili simptoma koji ukazuju na TLS	Svako	Odgoditi dozu predviđenu za idući dan. Ako se stanje normalizira unutar 24 do 48 sati nakon posljednje doze, nastaviti s istom dozom.
		Za sve promjene biokemijskih parametara krvi za čiju je normalizaciju potrebno više od 48 sati, liječenje nastaviti sa smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 5).
		Za sve događaje kliničkog TLS-a, ^b nastaviti sa smanjenom dozom nakon normalizacije (vidjeti Tablicu 5).

Nehematološke toksičnosti		
3. ili 4. stupanj nehematoloških toksičnosti	1. pojavljivanje	Privremeno prekinuti venetoklaks. Nakon što se toksičnost ublaži na 1. stupanj ili početnu vrijednost, terapija venetoklaksom može se nastaviti istom dozom. Nije potrebna prilagodba doze.
	2. i naknadno pojavljivanje	Privremeno prekinuti venetoklaks. Slijediti smjernice o smanjenju doze iz Tablice 5 pri ponovnom uvođenju liječenja venetoklaksom nakon normalizacije. Smanjenja doze mogu biti i veća, prema odluci liječnika.
Hematološke toksičnosti		
Neutropenija 3. stupnja praćena infekcijom ili vrućicom; ili 4. stupanj hematoloških toksičnosti (osim limfopenije)	1. pojavljivanje	Privremeno prekinuti venetoklaks. Kako bi se smanjili rizici od infekcije povezani s neutropenijom, faktor stimulacije rasta granulocita (engl. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) može se primijeniti s venetoklaksom ako je klinički indicirano. Nakon što se toksičnost ublaži na 1. stupanj ili početnu vrijednost, terapija venetoklaksom može se nastaviti istom dozom.
	2. i naknadno pojavljivanje	Privremeno prekinuti venetoklaks. Razmotriti primjenu G-CSF-a ako je klinički indicirano. Slijediti smjernice o smanjenju doze iz Tablice 5 pri ponovnom uvođenju liječenja venetoklaksom nakon normalizacije. Smanjenja doze mogu biti i veća, prema odluci liječnika.
<p>Razmotriti prekid liječenja venetoklaksom u bolesnika kojima su potrebna smanjenja doze na manje od 100 mg tijekom više od 2 tjedna.</p> <p>^aNuspojave su ocijenjene primjenom kriterija NCI CTCAE, verzije 4.0.</p> <p>^bKlinički TLS definiran je kao laboratorijski TLS s kliničkim posljedicama kao što su akutno zatajenje bubrega, srčane aritmije ili napadaji i/ili iznenadna smrt (vidjeti dio 4.8).</p>		

Tablica 5: Prilagodba doze kod TLS-a i drugih toksičnosti za bolesnike s KLL-om

Doza u trenutku privremenog prekida (mg)	Doza kojom se ponovno započinje liječenje (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Liječenje prilagođenom dozom treba nastaviti tijekom tjedan dana prije nego što se doza poveća.	

U bolesnika kojima je primjena bila prekinuta tijekom više od tjedan dana u prvih 5 tjedana titracije ili tijekom više od 2 tjedna nakon završetka faze titracije doze, potrebno je ponovno ocijeniti rizik od TLS-a kako bi se utvrdilo treba li liječenje ponovno započeti smanjenom dozom (npr. sve ili neke razine titracije doze; vidjeti Tablicu 5).

Akutna mijeloična leukemija

Titracija dnevne doze venetoklaksa iznosi 3 dana s azacitidinom ili decitabinom (vidjeti Tablicu 2).

Potrebno je provoditi profilaktičke mjere navedene u nastavku:

Svi bi bolesnici trebali imati broj bijelih krvnih stanica $< 25 \times 10^9/l$ prije započinjanja liječenja venetoklaksom, a prije liječenja možda će biti potrebna citoredukcija.

Potrebna je odgovarajuća hidracija svih bolesnika i primjena lijekova protiv hiperuricemije prije početka prve doze venetoklaksa i tijekom faze titracije doze.

Potrebno je procijeniti biokemijske parametre krvi (kalij, mokraćna kiselina, fosfor, kalcij i kreatinin) i korigirati postojeća odstupanja od normalnih vrijednosti prije početka liječenja venetoklaksom.

Potrebno je pratiti biokemijske parametre krvi za TLS prije doziranja, 6 do 8 sati nakon svake nove doze tijekom titracije i 24 sata nakon postizanja konačne doze.

Za bolesnike s čimbenicima rizika za TLS (npr. cirkulirajući blasti, veliko opterećenje zahvaćenošću koštane srži leukemijom, povišene razine laktat dehidrogenaze [LDH] prije liječenja ili smanjena bubrežna funkcija) treba razmotriti dodatne mjere, uključujući pojačano laboratorijsko praćenje i smanjenje početne doze venetoklaksa.

Potrebno je često praćenje krvne slike do rješavanja citopenija. Prilagodba doze i privremeni prekidi zbog citopenija ovise o stanju remisije. Prilagodbe doze venetoklaksa zbog nuspojava prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojave za AML

Nuspojava	Nastup	Prilagodba doze
Hematološke nuspojave		
Neutropenija 4. stupnja (ABN < 500 /mikrolitra) s vrućicom ili infekcijom ili bez njih; ili trombocitopenija 4. stupnja (broj trombocita $< 25 \times 10^3$ /mikrolitra)	Nastup prije postizanja remisije ^a	U većini slučajeva ne prekidati liječenje venetoklaksom u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom zbog citopenija prije postizanja remisije.
	Prvi nastup nakon postizanja remisije u trajanju od najmanje 7 dana	Odgoditi sljedeći ciklus liječenja venetoklaksom u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom i pratiti krvnu sliku. Primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) ako je klinički indicirano za neutropeniju. Nakon ublažavanja na 1. ili 2. stupanj nastaviti s liječenjem venetoklaksom u istoj dozi u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom.
	Naknadni nastupi u ciklusima nakon postizanja remisije u trajanju od 7 dana ili duže	Odgoditi sljedeći ciklus liječenja venetoklaksom u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom i pratiti krvnu sliku. Primijeniti G-CSF ako je klinički indicirano za neutropeniju. Nakon ublažavanja na 1. ili 2. stupanj nastaviti s liječenjem venetoklaksom u istoj dozi u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom i smanjiti trajanje liječenja venetoklaksom za

Nuspojava	Nastup	Prilagodba doze
		7 dana tijekom svakog od sljedećih ciklusa, primjerice 21 dan umjesto 28 dana. Za dodatne informacije pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za azacitidin.
Nehematološke nuspojave		
Nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stupnja	Bilo koji nastup	Prekinuti liječenje venetoklaksom ako se ne ublaži uz potpuno liječenje. Nakon ublažavanja na 1. stupanj ili početnu težinu, nastavite liječenje venetoklaksom u istoj dozi.
^a Razmotrite procjenu koštane srži.		

Prilagodbe doze kod primjene s inhibitorima CYP3A

Istodobna primjena venetoklaksa sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A povećava izloženost venetoklaksu (tj., C_{max} i AUC) i može povećati rizik od TLS-a pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze kao i rizik od drugih toksičnosti (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s KLL-om, istodobna primjena venetoklaksa sa snažnim inhibitorima CYP3A kontraindicirana je pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

U svih bolesnika, ako se inhibitor CYP3A mora primijeniti, slijedite preporuke za zbrinjavanje interakcija između lijekova sažete u Tablici 7. Bolesnike treba pažljivije nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti, a možda će biti potrebno dodatno prilagoditi dozu. Dozu venetoklaksa koja se koristila prije uvođenja inhibitora CYP3A treba ponovno uvesti 2 do 3 dana nakon prekida primjene inhibitora (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Tablica 7: Zbrinjavanje mogućih interakcija između venetoklaksa i inhibitora CYP3A

Inhibitor	Faza	KLL	AML
Snažan inhibitor CYP3A	Uvođenje liječenja i faza titracije doze	Kontraindicirano	1. dan – 10 mg 2. dan – 20 mg 3. dan – 50 mg 4. dan – 100 mg ili manje
	Stabilna dnevna doza (nakon faze titracije doze)	Smanjiti dozu venetoklaksa na 100 mg ili manje (ili za najmanje 75% ako je već izmijenjena iz drugih razloga)	
Umjeren inhibitor CYP3A^a	Sve	Smanjiti dozu venetoklaksa za najmanje 50%	
^a U bolesnika s KLL-om, izbjegavati istodobnu primjenu venetoklaksa i umjerenih inhibitora CYP3A pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze. Razmotriti zamjenske lijekove ili smanjiti dozu venetoklaksa kako je opisano u ovoj tablici.			

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu venetoklaksa, a od vremena kada je obično uzima je prošlo manje od 8 sati, treba uzeti propuštenu dozu što je prije moguće istoga dana. Ako bolesnik propusti uzeti dozu, a od vremena kada je obično uzima je prošlo više od 8 sati, ne smije uzeti propuštenu dozu, već treba nastaviti s primjenom sljedeći dan prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ako bolesnik povrati nakon uzimanja doze, ne smije uzeti dodatnu dozu taj dan. Sljedeću propisanu dozu treba uzeti sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna specifična prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnicima sa smanjenom bubrežnom funkcijom ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) možda će biti potrebna intenzivnija profilaksa i praćenje kako bi se smanjio rizik od TLS-a pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze (vidjeti odlomak „Prevencija sindroma lize tumora (TLS)“ u prethodnom tekstu). Venetoklaks treba primijeniti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ i $< 30 \text{ ml/min}$) samo ako korist premašuje rizik i tada bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti uslijed povećanog rizika od TLS-a (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ i $< 90 \text{ ml/min}$) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba pažljivije nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje doze od najmanje 50% tijekom cijelog trajanja liječenja preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Te bolesnike je potrebno pažljivije nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost venetoklaksa u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Venclyxto filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Bolesnike treba uputiti da tablete progutaju cijele, s vodom, približno u isto vrijeme svaki dan. Tablete treba uzimati uz obrok kako bi se izbjegao rizik od nedostatne djelotvornosti (vidjeti dio 5.2). Tablete se ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti prije gutanja.

Tijekom faze titracije doze, venetoklaks treba uzimati ujutro kako bi se olakšalo laboratorijsko praćenje.

Tijekom liječenja venetoklaksom treba izbjegavati proizvode od grejpa, gorke naranče (sorta Seville) i zvjezdasto voće (karambolu) (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U bolesnika s KLL-om, istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

U svih bolesnika, istodobna primjena pripravaka koji sadrže gospinu travu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom lize tumora

U bolesnika liječenih venetoklaksom zabilježen je sindrom lize tumora, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom i zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu (vidjeti dio 4.8).

Venetoklaks može uzrokovati brzo smanjenje tumora i stoga predstavlja rizik od TLS-a pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze. Promjene u vrijednostima elektrolita koje odgovaraju TLS-u i zahtijevaju neodgodivo zbrinjavanje mogu nastupiti već 6 do 8 sati nakon prve doze venetoklaksa i pri svakom povećanju doze. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, TLS je prijavljen, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, nakon jedne doze venetoklaksa od 20 mg. Potrebno je slijediti informacije opisane u dijelu 4.2, uključujući ocjenu rizika, profilaktičke mjere, raspored titracije doze i prilagodbe, laboratorijsko praćenje i interakcije lijeka, radi sprječavanja i smanjenja rizika od TLS-a.

Rizik od TLS-a je kontinuirano stanje koje se temelji na većem broju faktora, uključujući komorbiditete (posebice smanjenu bubrežnu funkciju), opterećenje tumorskom masom i splenomegaliju kod KLL-a .

Potrebno je procijeniti rizik u svih bolesnika i primijeniti odgovarajuću profilaksu za TLS, uključujući hidraciju i lijekove protiv hiperuricemije. Treba nadzirati biokemijske parametre krvi i odmah korigirati sva odstupanja od normalnih vrijednosti. Kako se ukupan rizik povećava, potrebno je uvesti i intenzivnije mjere (intravensku hidraciju, česte kontrole, hospitalizaciju). Doziranje treba privremeno prekinuti ako je potrebno; pri ponovnom uvođenju venetoklaksa potrebno je pridržavati se smjernica o prilagodbi doze (vidjeti Tablicu 4 i Tablicu 5). Treba slijediti upute za „Prevenciju sindroma lize tumora (TLS)“ (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena ovog lijeka sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A povećava izloženost venetoklaksu i može povećati rizik od TLS-a pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Također, inhibitori P-gp-a ili BCRP-a mogu povećati izloženost venetoklaksu (vidjeti dio 4.5).

Neutropenija i infekcije

Neutropenija 3. ili 4. stupnja prijavljena je u bolesnika s KLL-om liječenih venetoklaksom u ispitivanjima kombinacije s rituksimabom ili obinutuzumabom i ispitivanjima monoterapije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s AML-om, neutropenija 3. ili 4. stupnja česta je prije početka liječenja. Broj neutrofila može se pogoršati tijekom liječenja venetoklaksom u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom. Neutropenija se može opet pojaviti u naknadnim ciklusima terapije.

Tijekom cijelog razdoblja liječenja treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku. U bolesnika s teškom neutropenijom preporučuje se privremeni prekid primjene ili smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući slučajeve sepse sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave bilo kakvih znakova i simptoma infekcije. U slučaju sumnje na infekciju bolesnici moraju odmah primiti liječenje, uključujući primjenu antimikrobnih lijekova, privremeni prekid primjene ili smanjenje doze lijeka i primjena faktora rasta (npr., G-CSF) prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Cijepljenje

Sigurnost i djelotvornost cijepljenja živim atenuiranim cjepivima tijekom ili nakon terapije venetoklaksom nisu ispitivane. Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati tijekom liječenja, a ni nakon njega do normalizacije broja B-stanica.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena induktora CYP3A4 može smanjiti izloženost venetoklaksu, što za posljedicu ima rizik od nedostatne djelotvornosti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu venetoklaksa i snažnih ili umjerenih induktora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju venetoklaks (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Venetoklaks se pretežno metabolizira putem CYP3A.

Lijekovi koji mogu promijeniti plazmatske koncentracije venetoklaksa

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A, P-gp-a i BCRP-a, u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana u 11 bolesnika povećala je C_{max} venetoklaksa do 2,3 puta, a AUC do 6,4 puta. Istodobna primjena ritonavira, snažnog inhibitora CYP3A i P-gp-a, u dozi od 50 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u 6 zdravih ispitanika povećala je C_{max} venetoklaksa do 2,4 puta, a AUC do 7,9 puta. U usporedbi s venetoklaksom u dozi od 400 mg primijenjenog samostalno, istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A i P-gp-a, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je C_{max} venetoklaksa do 1,6 puta i 1,9 puta, a AUC do 1,9 puta i 2,4 puta. Predviđa se da će istodobna primjena venetoklaksa s drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 povećati AUC venetoklaksa u prosjeku 5,8 do 7,8 puta.

Za bolesnike u kojih je potrebna istodobna primjena venetoklaksa sa snažnim inhibitorima CYP3A (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, ritonavinom) ili umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. ciprofloksacinom, diltiazemom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom), dozu venetoklaksa treba primijeniti prema Tablici 7. Bolesnike treba pažljivije nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti, a možda će biti potrebno dodatno prilagoditi dozu. Dozu venetoklaksa koja se koristila prije uvođenja inhibitora CYP3A treba ponovno uvesti 2 do 3 dana nakon prekida primjene inhibitora (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja venetoklaksom potrebno je izbjegavati proizvode od grejpa, gorke naranče (sorta Seville) i zvjezdasto voće (karambolu) jer oni sadrže inhibitore CYP3A.

Inhibitori P-gp-a i BCRP-a

Venetoklaks je supstrat P-gp-a i BCRP-a. Istodobna primjena rifampicina, inhibitora P-gp-a, u jednokratnoj dozi od 600 mg u 11 zdravih ispitanika, povećala je C_{max} venetoklaksa za 106%, a AUC za 78%. Treba izbjegavati istodobnu primjenu venetoklaksa s inhibitorima P-gp-a i BCRP-a pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze; ako se inhibitor P-gp-a i BCRP-a mora primijeniti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina, snažnog induktora CYP3A, u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 13 dana u 10 zdravih ispitanika smanjila je C_{max} venetoklaksa za 42%, a AUC za 71%. Treba

izbjegavati istodobnu primjenu venetoklaksa sa snažnim induktorima CYP3A (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom) ili umjerenim induktorima CYP3A (npr. bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom). Treba razmotriti druge mogućnosti liječenja koje manje induciraju CYP3A. Primjena pripravaka koji sadrže gospinu travu kontraindicirana je tijekom liječenja venetoklaksom jer može smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.3).

Azitromicin

U ispitivanju interakcija s drugim lijekovima provedenom u 12 zdravih ispitanika, istodobna primjena 500 mg azitromicina prvog dana, a zatim 250 mg azitromicina jedanput na dan tijekom 4 dana, snizila je C_{max} venetoklaksa za 25%, a njegov AUC za 35%. Nije potrebna prilagodba doze tijekom kratkoročne primjene azitromicina kada se primjenjuje istodobno s venetoklaksom.

Lijekovi koji smanjuju želučanu kiselinu

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, lijekovi koji smanjuju želučanu kiselinu (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi) ne utječu na bioraspoloživost venetoklaksa.

Sekvestranti žučne kiseline

Istodobna primjena sekvestranata žučne kiseline s venetoklaksom se ne preporučuje jer to može smanjiti apsorpciju venetoklaksa. Ako se sekvestrant žučne kiseline mora primijeniti istodobno s venetoklaksom, potrebno je slijediti upute u sažetku opisa svojstava lijeka za taj sekvestrant žučne kiseline kako bi se smanjio rizik od interakcije, a venetoklaks treba primijeniti najmanje 4 – 6 sati nakon sekvestranta.

Lijekovi čija se plazmatska koncentracija može promijeniti uslijed djelovanja venetoklaksa

Varfarin

U ispitivanju interakcija s drugim lijekovima, provedenom u tri zdrava dobrovoljca, primjena jednokratne doze venetoklaksa od 400 mg zajedno s 5 mg varfarina povećala je C_{max} i AUC R-varfarina i S-varfarina za 18 do 28%. Budući da se venetoklaks nije primjenjivao do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, preporučuje se pažljivo pratiti internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR) u bolesnika koji primaju varfarin.

Supstrati P-gp-a, BCRP-a i prijenosnika OATP1B1

Venetoklaks je inhibitor P-gp-a, BCRP-a i prijenosnika OATP1B1 *in vitro*. U ispitivanju interakcija s drugim lijekovima, primjena jednokratne doze venetoklaksa od 100 mg zajedno s 0,5 mg digoksina, supstrata P-gp-a, povećala je C_{max} digoksina za 35%, a AUC digoksina za 9%. Treba izbjegavati istodobnu primjenu supstrata P-gp-a ili BCRP-a uskog terapijskog indeksa (npr. digoksina, dabigatrana, everolimusa, sirolimusa) i venetoklaksa.

Ako se mora primijeniti supstrat P-gp-a ili BCRP-a uskog terapijskog indeksa, treba ga primjenjivati uz oprez. Kod peroralne primjene supstrata P-gp-a ili BCRP-a osjetljivog na inhibiciju u probavnom sustavu (npr. dabigatraneteksilata), razmak između njegove primjene i primjene venetoklaksa treba biti što veći kako bi se minimizirala moguća interakcija.

Ako se statin (supstrat prijenosnika OATP) primjenjuje istodobno s venetoklaksom, preporučuje se pažljivo praćenje toksičnosti izazvane statinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok uzimaju Venclxyto i još najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovite mjere kontracepcije tijekom uzimanja venetoklaks i još 30 dana nakon završetka liječenja. Trenutno nije poznato može li venetoklaks smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, pa žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti i mehaničku kontracepciju.

Trudnoća

Prema ispitivanjima embriofetalne toksičnosti na životinjama (vidjeti dio 5.3), venetoklaks može naškoditi plodu kada se primjenjuje u trudnica.

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih podataka o primjeni venetoklaks u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena venetoklaks ne preporučuje se tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se venetoklaks ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Venclxyto.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku venetoklaks na plodnost ljudi. Sudeći prema toksičnosti za testise u pasa pri klinički relevantnim razinama izloženosti, liječenje venetoklaksom može smanjiti plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Prije započinjanja liječenja, u nekih bolesnika muškog spola može se razmotriti savjetovanje o pohrani sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Venclxyto ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali venetoklaks prijavljeni su umor i omaglica, što treba uzeti u obzir pri ocjenjivanju bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kronična limfocitna leukemija

Sveukupan sigurnosni profil lijeka Venclxyto temelji se na podacima prikupljenima u 758 bolesnika s KLL-om liječenih u kliničkim ispitivanjima venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom ili rituksimabom ili u monoterapiji. Analiza sigurnosti obuhvatila je bolesnike iz dvaju ispitivanja faze 3 (CLL14 i MURANO), dvaju ispitivanja faze 2 (M13-982 i M14-032) i jednog ispitivanja faze 1 (M12-175). Ispitivanje CLL14 bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojem je 212 bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om i popratnim bolestima primalo venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom. Ispitivanje MURANO bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojem su 194 bolesnika s prethodno liječenim KLL-om primala venetoklaks u kombinaciji s rituksimabom. U ispitivanjima faze 2 i faze 1 352 bolesnika s prethodno liječenim KLL-om liječena su

venetoklaksom u monoterapiji, uključujući 212 bolesnika s delecijom 17p i 146 bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bilo kojeg stupnja u bolesnika koji su primali venetoklaks u ispitivanjima kombinacije s obinutuzumabom ili rituksimabom bile su neutropenija, proljev i infekcija gornjih dišnih putova. Najčešće nuspojave u ispitivanjima monoterapije bile su neutropenija/smanjen broj neutrofila, proljev, mučnina, anemija, umor i infekcija gornjih dišnih putova.

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) u bolesnika koji su primali venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom ili rituksimabom bile su pneumonija, sepsa, febrilna neutropenija i TLS. U ispitivanjima monoterapije, najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su pneumonija i febrilna neutropenija.

Akutna mijeloična leukemija

Sveukupan sigurnosni profil lijeka Venclyxto temelji se na podacima prikupljenima u 314 bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) liječenih u kliničkim ispitivanjima s venetoklaksom u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom (azacitidin ili decitabin) (randomizirano ispitivanje faze 3 VIALE-A i nerandomizirano ispitivanje faze 1 M14-358).

U ispitivanju VIALE-A, najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bilo kojeg stupnja u bolesnika koji su primali venetoklaks u kombinaciji s azacitidinom bile su trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija, mučnina, proljev, povraćanje, anemija, umor, pneumonija, hipokalijemija i smanjen apetit.

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 5\%$) u bolesnika koji su primali venetoklaks u kombinaciji s azacitidinom bile su febrilna neutropenija, pneumonija, sepsa i krvarenje.

U ispitivanju M14-358, najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bilo kojeg stupnja u bolesnika koji su primali venetoklaks u kombinaciji s decitabinom bile su trombocitopenija, febrilna neutropenija, mučnina, krvarenje, pneumonija, proljev, umor, omaglica/sinkopa, povraćanje, neutropenija, hipotenzija, hipokalijemija, smanjen apetit, glavobolja, bol u abdomenu i anemija. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 5\%$) bile su febrilna neutropenija, pneumonija, bakterijemija i sepsa.

Tridesetodnevna stopa smrtnosti u ispitivanju VIALE-A bila je 7,4% (21/283) u skupini koja je primala venetoklaks u kombinaciji s azacitidinom i 6,3% (9/144) u skupini koja je primala placebo s azacitidinom.

Tridesetodnevna stopa smrtnosti u ispitivanju M14-358 bila je 6,5% (2/31) u skupini koja je primala venetoklaks u kombinaciji s decitabinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Kronična limfocitna leukemija

Učestalost nuspojava prijavljenih uz Venclyxto u kombinaciji s obinutuzumabom, rituksimabom ili kao monoterapija u bolesnika s KLL-om sažeto je prikazana u Tablici 8.

Tablica 8: Nuspojave prijavljene u bolesnika s KLL-om liječenih venetoklaxsom

Organski sustav	Učestalost	Svi stupnjevi^a	≥ 3. stupnja^a
Infekcije i infestacije	vrlo često	pneumonija infekcija gornjih dišnih putova	
	često	sepsa infekcija mokraćnih putova	sepsa pneumonija infekcija mokraćnih putova infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija anemija limfopenija	neutropenija anemija
	često	febrilna neutropenija	febrilna neutropenija limfopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hiperkalijemija hiperfosfatemija hipokalcijemija	
	često	sindrom lize tumora hiperuricemija	sindrom lize tumora hiperkalijemija hiperfosfatemija hipokalcijemija hiperuricemija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev povraćanje mučnina konstipacija	
	često		proljev povraćanje mučnina
	manje često		konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	
	često		umor
Pretrage	često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	
	manje često		povišene vrijednosti kreatinina u krvi

^aPrijavljena je samo najveća učestalost opažena u kliničkim ispitivanjima (na temelju ispitivanja CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).

Akutna mijeloična leukemija

Učestalost nuspojave prijavljenih uz Venclxyto u kombinaciji s hipometilirajućim lijekom u bolesnika s AML-om sažeto je prikazana u Tablici 9.

Tablica 9: Nuspojave prijavljene u bolesnika s AML-om liječenih venetoklaksom

Organski sustav	Učestalost	Svi stupnjevi ^a	≥ 3. stupnja ^a
Infekcije i infestacije	vrlo često	pneumonija ^b sepsa ^b infekcija mokraćnih putova	pneumonija ^b sepsa ^b
	često		infekcija mokraćnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija ^b febrilna neutropenija anemija ^b trombocitopenija ^b	neutropenija ^b febrilna neutropenija anemija ^b trombocitopenija ^b
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipokalijemija smanjen apetit	hipokalijemija
	često	sindrom lize tumora	smanjen apetit
	manje često		sindrom lize tumora
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica/sinkopa ^b glavobolja	
	često		omaglica/sinkopa ^b
	manje često		glavobolja
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipotenzija krvarenje ^b	krvarenje ^b
	često		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja	
	često		dispneja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina proljev povraćanje stomatitis bol u abdomenu	
	često		mučnina proljev povraćanje
	manje često		stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	često	kolecistitis/kolelitijaza ^b	kolecistitis/kolelitijaza ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija	
	manje često		artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor astenija	
	često		umor astenija

Pretrage	vrlo često	smanjenje tjelesne težine povišene vrijednosti bilirubina u krvi	
	često		smanjenje tjelesne težine povišene vrijednosti bilirubina u krvi
^a Prijavljena je samo najveća učestalost opažena u kliničkim ispitivanjima (na temelju ispitivanja VIALE-A i M14-358). ^b Uključuje više termina za nuspojavu.			

Prekid liječenja i smanjenja doze zbog nuspojava

Kronična limfocitna leukemija

Do prekida liječenja zbog nuspojava došlo je u 16% bolesnika liječenih venetoklaxsom u kombinaciji s obinutuzumabom ili rituksimabom u ispitivanju CLL14 odnosno MURANO. U ispitivanjima monoterapije venetoklaxsom liječenje je zbog nuspojava prekinulo 11% bolesnika.

Do smanjenja doze zbog nuspojava došlo je u 21% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i obinutuzumaba u ispitivanju CLL14, u 15% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i rituksimaba u ispitivanju MURANO i u 14% bolesnika liječenih venetoklaxsom u ispitivanjima monoterapije.

Privremeni prekidi primjene zbog nuspojava zabilježeni su u 74% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i obinutuzumaba u ispitivanju CLL14 te 71% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i rituksimaba u ispitivanju MURANO; najčešća nuspojava koja je dovela do privremenog prekida primjene venetoklaxsa bila je neutropenija (41% u ispitivanju CLL14 odnosno 43% u ispitivanju MURANO). U ispitivanjima monoterapije venetoklaxsom, privremeni je prekid primjene zbog nuspojava zabilježen u 40% bolesnika; najčešća nuspojava koja je dovela do privremenog prekida primjene bila je neutropenija (5%).

Akutna mijeloična leukemija

U ispitivanju VIALE-A, primjena venetoklaxsa trajno je prekinuta zbog nuspojava u 24% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i azacitidina. Doza venetoklaxsa smanjena je zbog nuspojava u 2% bolesnika. Doza venetoklaxsa privremeno je prekinuta zbog nuspojava u 72% bolesnika. Među bolesnicima s remisijom leukemije iz koštane srži, doza je privremeno prekinuta kod njih 53% za ABN < 500/mikrolitra. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida doze (> 10%) venetoklaxsa bile su febrilna neutropenija, neutropenija, pneumonija i trombocitopenija.

U ispitivanju M14-358 primjena je trajno prekinuta zbog nuspojava u 26% bolesnika liječenih kombinacijom venetoklaxsa i decitabina. Doza je smanjena zbog nuspojava u 6% bolesnika. Doza je privremeno prekinuta zbog nuspojava u 65% bolesnika; najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida doze (\geq 5%) venetoklaxsa bile su febrilna neutropenija, neutropenija/smanjen broj neutrofila, pneumonija, smanjen broj trombocita i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora važan je identificiran rizik pri uvođenju liječenja venetoklaxsom.

Kronična limfocitna leukemija

U početnim ispitivanjima faze 1 provedenima radi određivanja doze, koja su imala kraću (2 do 3 tjedna) fazu titracije i višu početnu dozu, incidencija TLS-a iznosila je 13% (10/77; 5

laboratorijski utvrđenih TLS-a; 5 klinički manifestnih slučajeva TLS-a), uključujući 2 događaja sa smrtnim ishodom i 3 događaja akutnog zatajenja bubrega, od kojih je 1 zahtijevao dijalizu.

Rizik od TLS-a smanjen je nakon revizije režima doziranja i promjena u mjerama profilakse i praćenja. U kliničkim ispitivanjima venetoklaksa, bolesnici s bilo kojim mjerljivim limfnim čvorom ≥ 10 cm ili oni koji su imali i $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ i bilo koji mjerljiv limfni čvor ≥ 5 cm bili su hospitalizirani kako bi se omogućila intenzivnija hidracija i praćenje tijekom prvog dana primjene doze od 20 mg i doze od 50 mg tijekom faze titracije (vidjeti dio 4.2).

U 168 bolesnika s KLL-om koji su započeli liječenje dnevnom dozom od 20 mg koja se zatim tijekom 5 tjedana povećavala do dnevne doze od 400 mg u ispitivanjima M13-982 i M14-032, stopa TLS-a iznosila je 2%. Svi događaji bili su laboratorijski utvrđeni TLS (odstupanja laboratorijskih vrijednosti koja su ispunjavala ≥ 2 od sljedećih kriterija u razmaku manjem od 24 sata: kalij > 6 mmol/l, mokraćna kiselina $> 476 \mu\text{mol/l}$, kalcij $< 1,75$ mmol/l ili fosfor $> 1,5$ mmol/l; ili su prijavljeni kao događaji TLS-a), a nastupili su u bolesnika koji su imali limfni(e) čvor(ove) ≥ 5 cm ili $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. U tih bolesnika nije opažen TLS s kliničkim posljedicama poput akutnog zatajenja bubrega, srčanih aritmija ili iznenadne smrti i/ili napadaja. Svi su bolesnici imali $CrCl \geq 50$ ml/min.

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 3 (MURANO), incidencija TLS-a u bolesnika liječenih venetoklaksom + rituksimabom iznosila je 3% (6/194). Nakon što je u ispitivanje uključeno 77/389 bolesnika, plan ispitivanja izmijenjen je radi uvrštavanja trenutno važećih mjera za profilaksu i praćenje TLS-a opisanih u dijelu 'Doziranje' (vidjeti dio 4.2). Svi događaji TLS-a javili su se tijekom faze titracije doze venetoklaksa i povukli su se unutar dva dana. Svih šest bolesnika dovršilo je titraciju doze i doseglo preporučenu dnevnu dozu od 400 mg venetoklaksa. Nije opažen klinički TLS u bolesnika koji su se pridržavali trenutno propisanog 5-tjednog rasporeda titracije doze te mjera za profilaksu i praćenje TLS-a (vidjeti dio 4.2). Stopa odstupanja laboratorijskih vrijednosti ≥ 3 . stupnja relevantnih za TLS iznosila je 1% za hiperkalijemiju, 1% za hiperfosfatemiju i 1% za hiperuricemiju.

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 3 (CLL14) incidencija TLS-a iznosila je 1,4% (3/212) u bolesnika liječenih venetoklaksom + obinutuzumabom. Sva tri slučaja TLS-a povukla su se i nisu dovela do povlačenja iz ispitivanja. U dva je slučaja primjena obinutuzumaba bila odgođena zbog TLS-a.

Tijekom praćenje nakon stavljanja lijeka u promet, TLS je prijavljen, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, nakon jedne doze venetoklaksa od 20 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Akutna mijeloična leukemija

U randomiziranom ispitivanju faze 3 (VIALE-A) s venetoklaksom u kombinaciji s azacitidinom, incidencija TLS-a iznosila je 1,1% (3/283, 1 klinički manifestan slučaj TLS-a). Ispitivanje je zahtijevalo smanjenje broja bijelih krvnih stanica na $< 25 \times 10^9/l$ prije uvođenja liječenja venetoklaksom i raspored titracije doze uz standardne mjere profilakse i praćenja (vidjeti dio 4.2). Svi događaji TLS-a javili su se tijekom faze titracije doze.

U ispitivanju M14-358 nije prijavljen nijedan laboratorijski utvrđeni ili klinički manifestni slučaj TLS-a kod liječenja venetoklaksom u kombinaciji s decitabinom.

Neutropenija i infekcije

Neutropenija je identificiran rizik liječenja lijekom Venclyxto.

Kronična limfocitna leukemija

U ispitivanju CLL14 neutropenija (bilo kojeg stupnja) prijavljena je u 58% bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom; primjena je privremeno prekinuta u 41% bolesnika liječenih venetoklaksom + obinutuzumabom, dok je liječenje venetoklaksom zbog neutropenije trajno prekinulo 2% bolesnika. Neutropenija 3. stupnja prijavljena je u 25% bolesnika, a neutropenija

4. stupnja u 28% bolesnika. Medijan trajanja neutropenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 22 dana (raspon: 2 do 363 dana). Febrilna neutropenija prijavljena je u 6% bolesnika, infekcije \geq 3. stupnja u 19% bolesnika, a ozbiljne infekcije u 19% bolesnika. Smrtni slučajevi zbog infekcije zabilježeni su u 1,9% bolesnika za vrijeme liječenja i 1,9% bolesnika nakon prekida liječenja.

U ispitivanju MURANO neutropenija (bilo kojeg stupnja) prijavljena je u 61% bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom. Primjena je privremeno prekinuta u 43% bolesnika liječenih venetoklaksom + rituksimabom, dok je liječenje venetoklaksom zbog neutropenije trajno prekinulo 3% bolesnika. Neutropenija 3. stupnja prijavljena je u 32% bolesnika, a neutropenija 4. stupnja u 26% bolesnika. Medijan trajanja neutropenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 8 dana (raspon: 1 do 712 dana). Kod liječenja venetoklaksom + rituksimabom, febrilna neutropenija prijavljena je u 4% bolesnika, infekcije \geq 3. stupnja u 18% bolesnika, a ozbiljne infekcije u 21% bolesnika.

Akutna mijeloična leukemija

U ispitivanju VIALE-A, neutropenija \geq 3. stupnja prijavljena je u 45% bolesnika. Sljedeće je također prijavljeno u skupini koja je primala venetoklaks + azacitidin u odnosu na skupinu koja je primala placebo + azacitidin: febrilna neutropenija 42% u odnosu na 19%, infekcije \geq 3. stupnja 64% u odnosu na 51% i ozbiljne infekcije 57% u odnosu na 44%.

U ispitivanju M14-358, neutropenija je prijavljena u 35% (svi stupnjevi) i 35% (3. ili 4. stupanj) bolesnika u skupini koja je primala venetoklaks + decitabin.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifičan protulijek za venetoklaks. Bolesnike u kojih dođe do predoziranja treba pažljivo nadzirati i treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje. Tijekom faze titracije doze, liječenje treba privremeno prekinuti i pažljivo nadzirati bolesnike zbog mogućih znakova i simptoma TLS-a (vrućice, zimice, mučnine, povraćanja, konfuzije, nedostatka zraka, napadaja, nepravilnih otkucaja srca, tamnog ili mutnog urina, neuobičajenog umora, boli u mišićima ili zglobovima, boli u abdomenu i distenzije abdomena), kao i drugih toksičnosti (vidjeti dio 4.2). S obzirom na velik volumen distribucije venetoklaksa i njegovo opsežno vezivanje za proteine, malo je vjerojatno da će dijaliza u značajnoj mjeri ukloniti venetoklaks.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX52

Mehanizam djelovanja

Venetoklaks je snažan, selektivan inhibitor antiapoptotskog proteina B-staničnog limfoma 2 (engl. *B-cell lymphoma 2*, BCL-2). Dokazana je prekomjerna ekspresija BCL-2 u stanicama KLL-a i AML-a, u kojima posreduje u preživljenju tumorskih stanica, i povezuje se s rezistencijom na kemoterapeutike. Venetoklaks se vezuje izravno na utor koji veže BH3 proteina BCL-2 te tako istiskuje proapoptotske proteine koji sadrže motiv BH3, kao što je BIM, kako bi započeo permeabilizaciju vanjske membrane mitohondrija, aktivaciju kaspaze i programiranu staničnu smrt. U nekliničkim je ispitivanjima

venetoklaks pokazao citotoksičnu aktivnost u tumorskim stanicama koje prekomjerno ekspimiraju BCL-2.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Učinak višestrukih doza venetoklaksa do 1200 mg jedanput na dan na QTc interval ocjenjivao se u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom, provedenom u 176 bolesnika. Venetoklaks nije utjecao na QTc interval i nije bilo povezanosti između izloženosti venetoklaksu i promjena QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kronična limfocitna leukemija

Venetoklaks u kombinaciji s obinutuzumabom za liječenje bolesnika s KLL-om koji prethodno nisu bili liječeni – ispitivanje BO25323 (CLL14)

U randomiziranom (1:1), multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost venetoklaksa + obinutuzumaba u odnosu na obinutuzumab + klorambucil u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om i popratnim bolestima (ukupan rezultat na ljestvici za kumulativnu ocjenu bolesti [engl. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS] > 6 ili klirens kreatinina [CrCl] < 70 ml/min). Bolesnicima u ispitivanju procijenjen je rizik od TLS-a te su u skladu s njim primili profilaksu prije primjene obinutuzumaba. Svi su bolesnici primili obinutuzumab u dozi od 100 mg 1. dana 1. ciklusa, a zatim dozu od 900 mg, koja se mogla primijeniti 1. dana ili 2. dana. Nakon toga su primili dozu od 1000 mg 8. i 15. dana 1. ciklusa te 1. dana svakog sljedećeg ciklusa, do ukupno 6 ciklusa. Na 22. dan 1. ciklusa bolesnici u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom započeli su 5-tjednu titraciju doze venetoklaksa, koja je trajala do 28. dana 2. ciklusa. Nakon završetka titracije doze prema rasporedu bolesnici su nastavili primati venetoklaks u dozi od 400 mg jedanput na dan, počevši od 1. dana 3. ciklusa do posljednjeg dana 12. ciklusa. Svaki je ciklus trajao 28 dana. Bolesnici randomizirani za primanje obinutuzumaba + klorambucila uzimali su 0,5 mg/kg klorambucila peroralno 1. i 15. dana od 1. do 12. ciklusa. Bolesnike se po završetku terapije nastavilo pratiti radi prikupljanja podataka o progresiji bolesti i ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u obje ispitivane skupine. Medijan dobi iznosio je 72 godine (raspon: 41 do 89 godina); 89% bili su bijelci, 67% muškarci, a njih 36% i 43% imalo je bolest stadija B odnosno C prema Binetovoj klasifikaciji. Medijan CIRS rezultata iznosio je 8,0 (raspon: 0 do 28), a 58% bolesnika imalo je CrCl < 70 ml/min. Delecija 17p pronađena je u 8% bolesnika, mutacije gena *TP53* u 10% bolesnika, delecija 11q u 19% bolesnika, a nemutiran gen *IgVH* u 57% bolesnika. Medijan trajanja praćenja u vrijeme primarne analize iznosio je 28 mjeseci (raspon: 0 do 36 mjeseci).

Medijan broja limfocita na početku ispitivanja u obje je skupine iznosio 55×10^9 stanica/l. Na 15. dan 1. ciklusa medijan broja smanjio se na $1,03 \times 10^9$ stanica/l (raspon: 0,2 do $43,4 \times 10^9$ stanica/l) u skupini koja je primala obinutuzumab + klorambucil te $1,27 \times 10^9$ stanica/l (raspon: 0,2 do $83,7 \times 10^9$ stanica/l) u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom.

Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) ocjenjivali su ispitivači na temelju smjernica radne skupine koju je sponzorirao Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG), koje je ažurirala Međunarodna radionica za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL) (2008.).

U vrijeme primarne analize (završni datum prikupljanja podataka: 17. kolovoza 2018.), 14% (30/216) bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom imalo je događaj PFS-a progresije bolesti ili smrtnog slučaja u usporedbi sa 36% (77/216) u skupini liječenoj obinutuzumabom + klorambucilom, prema ocjeni ispitivača (omjer hazarda [HR]: 0,35 [95% interval

pouzdanosti [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratificirani log-rang test). Medijan PFS-a nije bio postignut niti u jednoj skupini.

Preživljenje bez progresije bolesti ocjenjivalo je i jedno neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *Independent Review Committee, IRC*) i bilo je u skladu s PFS-om prema ocjeni ispitivača.

Stopa ukupnog odgovora (ORR) prema ocjeni ispitivača bila je 85% (95% CI: 79,2; 89,2) i 71% (95% CI: 64,8; 77,2) u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom odnosno obinutuzumabom + klorambucilom ($p = 0,0007$, Cochran-Mantel-Haenszelov test). Prema ocjeni ispitivača, stopa potpune remisije + potpune remisije uz nepotpun oporavak koštane srži (CR + CRi) iznosila je 50% u skupini liječenoj venetoklaksom + obinutuzumabom odnosno 23% u skupini liječenoj obinutuzumabom + klorambucilom ($p < 0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszelov test).

Minimalna rezidualna bolest (engl. *minimal residual disease, MRD*) na kraju liječenja ocjenjivala se testom lančane reakcije polimeraze uz primjenu oligonukleotida specifičnih za alel (engl. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-PCR*). Negativan nalaz na MRD definirao se kao manje od jedne stanice KLL-a na 10^4 leukocita. Stopa negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi iznosila je 76% (95% CI: 69,2; 81,1) u skupini koja je primala venetoklaks + obinutuzumab, u usporedbi sa 35% (95% CI: 28,8; 42,0) u skupini koja je primala obinutuzumab + klorambucil ($p < 0,0001$). Prema planu ispitivanja, MRD u koštanoj srži ocjenjivao se samo u bolesnika s odgovorom (CR/CRi i djelomična remisija [PR]). Stope negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži iznosile su 57% (95% CI: 50,1; 63,6) u skupini koja je primala venetoklaks + obinutuzumab i 17% (95% CI: 12,4; 22,8) u skupini koja je primala obinutuzumab + klorambucil ($p < 0,0001$).

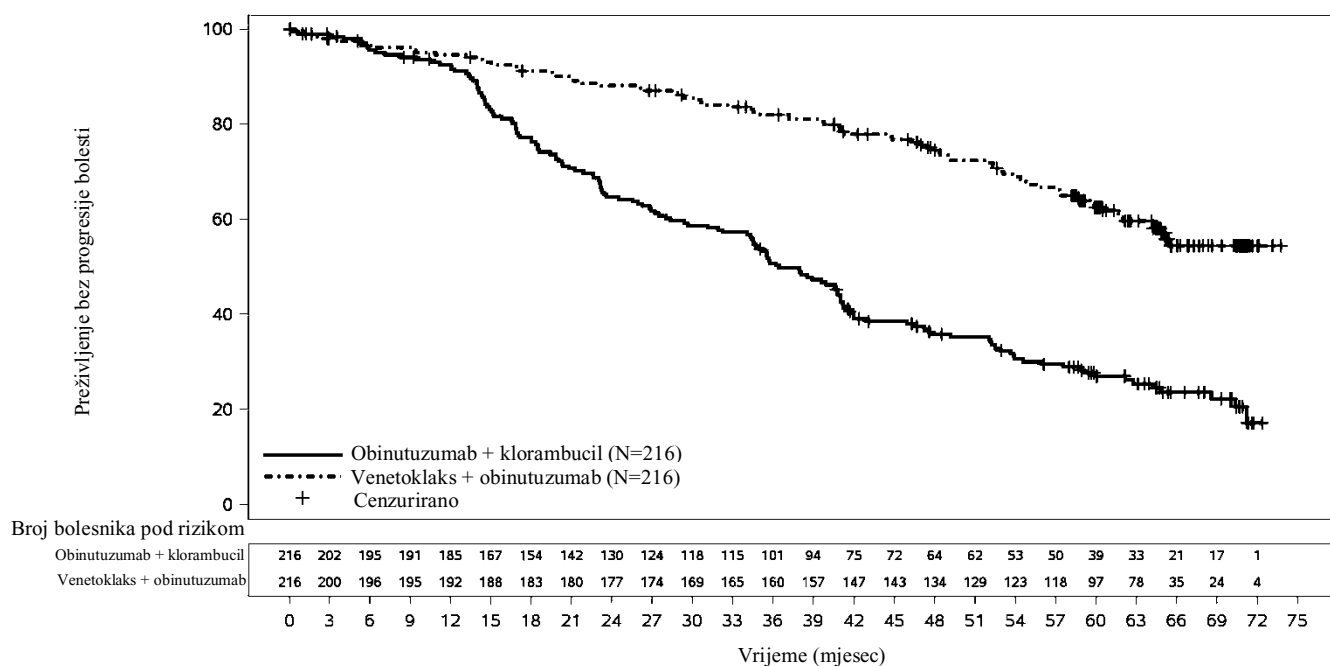
65 mjeseci praćenja

Djelotvornost je procijenjena nakon medijana praćenja od 65 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 8. studenoga 2021.). Rezultati za djelotvornost za 65 mjeseci praćenja u ispitivanju CLL14 prikazani su u Tablici 10. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača prikazana je na Slici 1.

Tablica 10: Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača u ispitivanju CLL14 (65 mjeseci praćenja)

Mjera ishoda	Venetoklaks + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambucil N = 216
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	80 (37)	150 (69)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (64,8; NO)	36,4 (34,1; 41,0)
Omjer hazarda, stratificirani (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Ukupno preživljenje		
Broj događaja (%)	40 (19)	57 (26)
Omjer hazarda, stratificirani (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI= interval pouzdanosti; NO = ne može se ocijeniti; NP = nije postignut		

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (populacija predviđena za liječenje) prema ocjeni ispitivača u ispitivanju CLL14 uz 65 mjeseci praćenja



Koristan učinak na PFS uz venetoklaks + obinutuzumab u odnosu na obinutuzumab + klorambucil opažen je u svim procijenjenim podskupinama bolesnika, uključujući visoko rizične bolesnike s delecijom 17p i/ili mutacijom gena *TP53* i/ili nemutiranim genom *IgVH*.

Venetoklaks u kombinaciji s rituksimabom za liječenje bolesnika s KLL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju – ispitivanje GO28667 (MURANO)

U randomiziranom (1:1), multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka venetoklaks + rituksimab u odnosu na bendamustin + rituksimab u bolesnika s prethodno liječenim KLL-om. Bolesnici u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab dovršili su titraciju doze lijeka Venclyxto prema 5-tjednom rasporedu i zatim primali dozu od 400 mg jedanput na dan tijekom 24 mjeseca, računajući od 1. dana 1. ciklusa primjene rituksimaba, ako nije došlo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab je uveden nakon 5-tjednog razdoblja titracije, u dozi od 375 mg/m² za 1. ciklus odnosno 500 mg/m² za 2. - 6. ciklus. Svaki je ciklus trajao 28 dana. Bolesnici randomizirani za bendamustin + rituksimab primali su bendamustin u dozi od 70 mg/m² 1. i 2. dana tijekom 6 ciklusa te rituksimab na prethodno opisan način.

Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 22 do 85); 74% bili su muškarci, a 97% bijelci. Medijan vremena od dijagnoze iznosio je 6,7 godina (raspon: 0,3 do 29,5). Medijan broja prethodnih linija liječenja bio je 1 (raspon: 1 do 5), a liječenje je uključivalo alkilirajuće lijekove (94%), protutijela na CD20 (77%), inhibitore signalnih puteva B-staničnih receptora (2%) i purinske analoge (81%, uključujući 55% bolesnika koji su primali fludarabin + ciklofosfamid + rituksimab (FCR)). Na početku je ispitivanja 47% bolesnika imalo jedan ili više čvorova ≥ 5 cm, dok ih je 68% imalo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delecija 17p pronađena je u 27% bolesnika, mutacije gena *TP53* u 26% bolesnika, delecija 11q u 37% bolesnika, a nemutiran gen *IgVH* u 68% bolesnika. Medijan trajanja praćenja za primarnu analizu iznosio je 23,8 mjeseci (raspon: 0,0 do 37,4 mjeseca).

Preživljenje bez progresije bolesti ocjenjivali su ispitivači na temelju smjernica NCI-WG-a, koje je ažurirala IWCLL (2008.).

U vrijeme primarne analize (završni datum prikupljanja podataka: 8. svibnja 2017.), u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom događaji PFS-a zabilježeni su u 16% (32/194) bolesnika, a u

skupini liječenoj bendamustinom + rituksimabom u 58% (114/195) bolesnika (HR: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, stratificirani log-rang test). Događaji PFS-a uključivali su 21 slučaj progresije bolesti i 11 smrtnih slučajeva u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom te 98 slučajeva progresije bolesti i 16 smrtnih slučajeva u skupini liječenoj bendamustinom + rituksimabom. Medijan PFS-a nije bio postignut u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab, dok je u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosio 17,0 mjeseci (95% CI: 15,5; 21,6).

U skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab 12-mjesečni i 24-mjesečni procijenjeni PFS iznosio je 93% (95% CI: 89,1; 96,4) odnosno 85% (95% CI: 79,1; 90,6), dok je u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosio 73% (95% CI: 65,9; 79,1) odnosno 36% (95% CI: 28,5; 44,0).

Rezultate za djelotvornost za primarnu analizu ocijenio je i IRC, koji je utvrdio statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 81% u bolesnika liječenih venetoklaksom + rituksimabom (HR: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

Stopa ORR-a prema ocjeni ispitivača za bolesnike liječene venetoklaksom + rituksimabom iznosila je 93% (95% CI: 88,8; 96,4), stopa CR-a + CRi-a iznosila je 27%, stopa nodularne djelomične remisije (engl. *nodular partial remission*, nPR) iznosila je 3%, a stopa PR-a 63%. Za bolesnike liječene bendamustinom + rituksimabom ORR je iznosio 68% (95% CI: 60,6; 74,2), stopa CR + CRi iznosila je 8%, stopa nPR-a iznosila je 6%, a stopa PR-a 53%. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut uz medijan praćenja od približno 23,8 mjeseci. ORR prema ocjeni IRC-a za bolesnike liječene venetoklaksom + rituksimabom iznosio je 92% (95% CI: 87,6; 95,6), stopa CR + CRi iznosila je 8%, stopa nPR-a iznosila je 2%, a stopa PR-a 82%. ORR prema ocjeni IRC-a za bolesnike liječene bendamustinom + rituksimabom iznosio je 72% (95% CI: 65,5; 78,5), stopa CR + CRi iznosila je 4%, stopa nPR-a iznosila je 1%, a stopa PR-a 68%. Nepodudarnost između stope potpune remisije prema ocjeni IRC-a i stope potpune remisije prema ocjeni ispitivača posljedica je interpretacije rezidualne adenopatije na CT snimkama. Osamnaest bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom i 3 bolesnika u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab imali su negativan nalaz u koštanoj srži i limfne čvorove < 2 cm.

MRD na kraju kombinirane terapije ocjenjivala se ASO-PCR testom i/ili protočnom citometrijom. Negativan nalaz na MRD definirao se kao manje od jedne stanice KLL-a na 10^4 leukocita. Stopa negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi iznosila je 62% (95% CI: 55,2; 69,2) u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab, dok je u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosila 13% (95% CI: 8,9; 18,9). Među bolesnicima za koje su bili dostupni nalazi testiranja na MRD u perifernoj krvi, 72% (121/167) bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom i 20% (26/128) bolesnika u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab bilo je negativno na MRD. Stopa negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži iznosila je 16% (95% CI: 10,7; 21,3) u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab, a u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosila je 1% (95% CI: 0,1; 3,7). Među bolesnicima za koje su bili dostupni nalazi testiranja na MRD u koštanoj srži, 77% (30/39) bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom i 7% (2/30) bolesnika u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab bilo je negativno na MRD.

Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj skupini liječenja. Do smrtnog slučaja došlo je u 8% (15/194) bolesnika liječenih venetoklaksom + rituksimabom i 14% (27/195) bolesnika liječenih bendamustinom + rituksimabom (omjer hazarda: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Do završnog datuma prikupljanja podataka 12% (23/194) bolesnika u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab i 43% (83/195) bolesnika u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab započelo je s novom terapijom za leukemiju ili je preminulo (stratificirani omjer hazarda: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Medijan vremena do početka nove terapije za leukemiju ili smrti nije dosegnut u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab, a u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosio je 26,4 mjeseca.

59 mjeseci praćenja

Djelotvornost je procijenjena nakon medijana praćenja od 59 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 8. svibnja 2020.). Rezultati za djelotvornost za 59 mjeseci praćenja u ispitivanju MURANO prikazani su u Tablici 11.

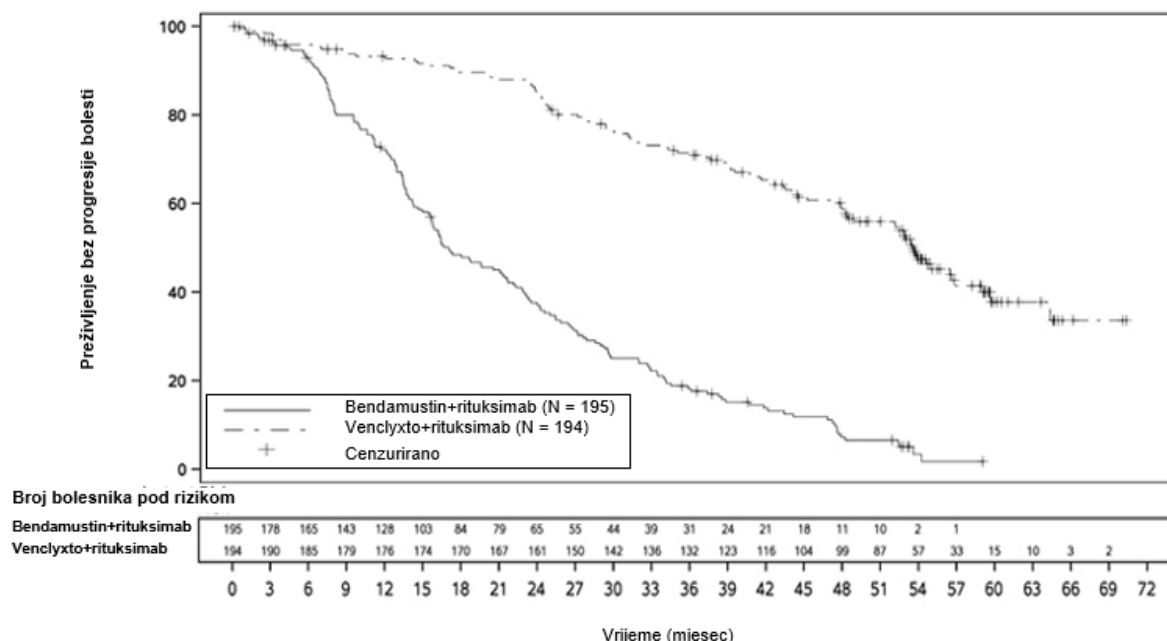
Tablica 11: Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača u ispitivanju MURANO (59 mjeseci praćenja)

Mjera ishoda	Venetoklaks + rituksimab N = 194	Bendamustin + rituksimab N = 195
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Medijan, mjeseci (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Omjer hazarda, stratificirani (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Ukupno preživljenje		
Broj događaja (%)	32 (16)	64 (33)
Omjer hazarda (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60-mjesečna procjena, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Vrijeme do sljedeće terapije za leukemiju		
Broj događaja (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Medijan, mjeseci (95% CI)	58 (55,1; NO)	24 (20,7; 29,5)
Omjer hazarda, stratificirani (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
Negativan nalaz na MRD^c		
Periferna krv na kraju liječenja, n (%) ^d	83 (64)	NP ^f
Trogodišnja procjena PFS-a od kraja liječenja, % (95% CI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NP ^f
Trogodišnja procjena OS-a od kraja liječenja, % (95% CI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NP ^f
CI = interval pouzdanosti; MRD = minimalna rezidualna bolest; NO = ne može se ocijeniti; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; NP = nije primjenjivo. ^a Progresija bolesti i smrt uzrokovali su 87 odnosno 14 događaja u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab te 148 odnosno 19 događaja u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab. ^b Početak nove terapije za leukemiju i smrt uzrokovali su 68 odnosno 21 događaj u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab te 123 odnosno 26 događaja u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab. ^c Minimalna rezidualna bolest (MRD) ocjenjivala se lančanom reakcijom polimerazom uz primjenu oligonukleotida specifičnih za alel (engl. <i>allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction</i> , ASO-PCR) i/ili protočnom citometrijom. Granična vrijednost za negativan status bila je jedna stanica KLL-a na 10 ⁴ leukocita. ^d U bolesnika koji su dovršili liječenje venetoklaksom bez progresije bolesti (130 bolesnika) ^e U bolesnika koji su dovršili liječenje venetoklaksom bez progresije bolesti i koji su imali negativan nalaz na MRD (83 bolesnika). ^f U skupini koja je primala bendamustin + rituksimab nije bilo posjeta ekvivalentnog posjetu za kraj liječenja.		

Ukupno je 130 bolesnika u skupini liječenoj venetoklaksom + rituksimabom dovršilo 2 godine liječenja venetoklaksom bez progresije bolesti. Za te je bolesnike trogodišnji procijenjeni PFS nakon liječenja iznosio 51% (95% CI: 40,2; 61,9).

Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača prikazana je na Slici 2.

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (populacija predviđena za liječenje) prema ocjeni ispitivača u ispitivanju MURANO (završni datum prikupljanja podataka: 8. svibnja 2020.) uz 59 mjeseci praćenja



Rezultati analiza podskupina

Opazhen koristan učinak na PFS uz venetoklaks + rituksimab u odnosu na bendamustin + rituksimab dosljedno se opažao u svim ocijenjenim podskupinama bolesnika, uključujući u bolesnika pod povećanim rizikom koji imaju deleciju 17p / mutaciju gena TP53 i/ili nemutirani gen IgVH (Slika 3).

Slika 3: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u podskupinama iz ispitivanja MURANO (završni datum prikupljanja podataka: 8. svibnja 2020.) uz 59 mjeseci praćenja

Podskupine	Bendamustin + rituksimab (N = 195)		Medijan (mjeseci)	N	Venetoklaks + rituksimab (N = 194)		Waldov 95% CI	Omjer hazarda	Bolji venetoklaks + rituksimab	Bolji bendamustin + rituksimab
	Ukupno n	n			Medijan (mjeseci)	N				
Svi bolesnici	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)			
Delecija kromosoma 17p (centralni laboratorij)										
Normalan nalaz	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)			
Odstupanje	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)			
Mutacija p53 i/ili delecija 17p (centralni laboratorij)										
Bez mutacije	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)			
Mutacija	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)			
Dobna skupina: 65 (god.)										
< 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)			
Dobna skupina: 75 (god.)										
< 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)			
Broj prethodnih protokola										
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)			
Opterećenje tumorskom masom (limfni čvorovi najvećeg promjera)										
< 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)			
Početni status mutacije gena IgVH										
Mutacija	104	51	24,2	53	NO	0,14	(0,07; 0,26)			
Bez mutacije	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)			
Refraktorna bolest naspram relapsa bolesti (pri posljednjoj terapiji)										
Refraktorna bolest	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)			
Relaps	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)			

1/100 1 100

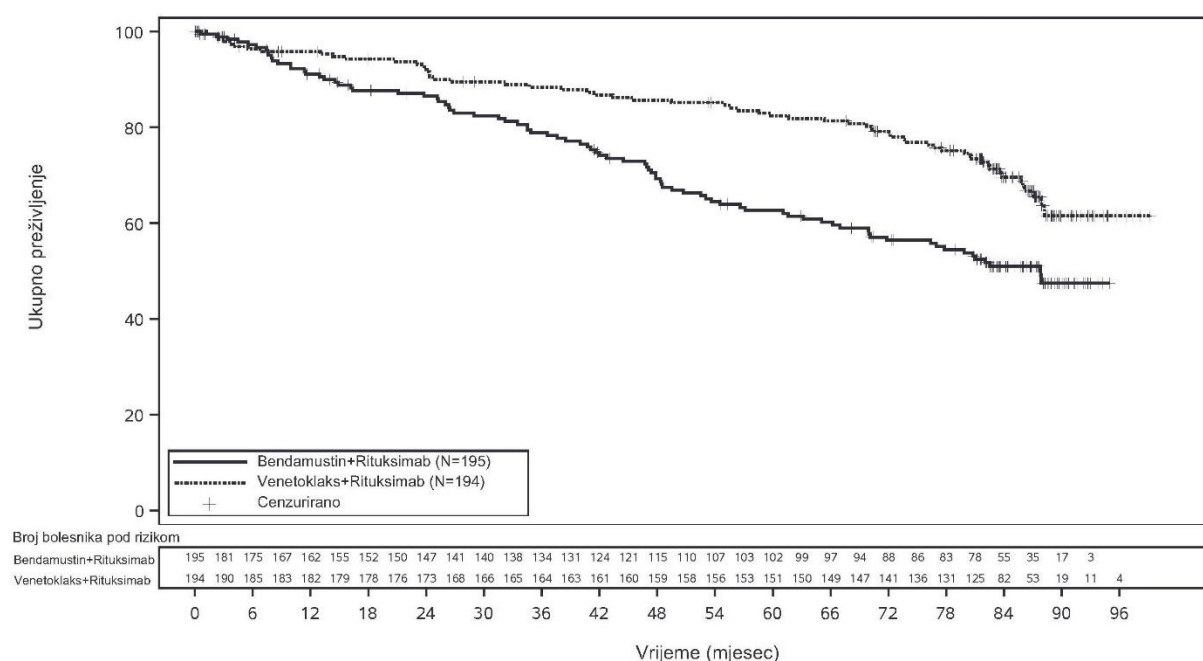
Status delecije 17p određivao se na temelju nalaza testiranja provedenog u centralnom laboratoriju.

Nestratificirani omjer hazarda prikazan je na X-osi, logaritamskom ljestvicom.
NO = ne može se ocijeniti.

Konačna analiza ukupnog preživljenja (86-mjesečno praćenje)

U vrijeme konačne analize ukupnog preživljenja (završni datum prikupljanja podataka: 3. kolovoza 2022.), umrlo je ukupno 144 randomiziranih bolesnika; 60/194 bolesnika (31%) u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab i 84/195 bolesnika (43%) u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab. Medijan ukupnog preživljenja nije postignut u skupini koja je primala venetoklaks + rituksimab, a u skupini koja je primala bendamustin + rituksimab iznosio je 88 mjeseci. Procijenjeni rizik od smrti smanjen je za 47% za bolesnike liječene venetoklaksom + rituksimabom (stratificirani HR = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). Konačna analiza ukupnog preživljenja nije bila kontrolirana greškom tipa I. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja prikazana je na slici 4.

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija koja se namjerava liječiti) u MURANO (završni datum prikupljanja podataka: 3. kolovoza 2022.) s praćenjem od 86 mjeseci



Venetoklaks u monoterapiji za liječenje bolesnika s KLL-om koji imaju deleciju 17p ili mutaciju gena TP53 – ispitivanje M13-982

Sigurnost i djelotvornost venetoklaksa u 107 bolesnika s prethodno liječenim KLL-om s delecijom 17p ocjenjivale su se u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom (M13-982). Bolesnici su slijedili raspored titracije doze u trajanju od 4 do 5 tjedana, počevši dozom od 20 mg koja se zatim povećavala na 50 mg, 100 mg, 200 mg i naposljetku 400 mg jedanput na dan. Bolesnici su nastavili primati venetoklaks u dozi od 400 mg jedanput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 37 do 85 godina); 65% bili su muškarci, a 97% bijelci. Medijan vremena od dijagnoze iznosio je 6,8 godina (raspon: 0,1 do 32 godine; N=106). Medijan broja prethodnih terapija za KLL bio je 2 (raspon: 1 do 10 terapija); 49,5% prethodno se liječilo nukleozidnim analogom, 38% rituksimabom, a 94% alkilirajućim lijekom (uključujući 33% bolesnika koji su prethodno liječeni bendamustinom). Na početku ispitivanja, 53% bolesnika imalo je jedan ili više čvorova ≥ 5 cm, dok ih je 51% imalo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Među bolesnicima je njih 37% (34/91) bilo refraktorno na fludarabin, 81% (30/37) imalo je nemutiran gen *IgVH*, dok je njih 72% (60/83) imalo mutaciju gena *TP53*. Medijan trajanja liječenja u trenutku ocjenjivanja iznosio je 12 mjeseci (raspon: 0 do 22 mjeseca).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ORR-a prema ocjeni IRC-a na temelju NCI-WG smjernica koje je ažurirao IWCLL (2008.). Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 12. Prikazani su podaci o djelotvornosti za 107 bolesnika za koje su podaci prikupljeni do 30. travnja 2015. Dodatno je uključen još 51 bolesnik u proširenu kohortu za ispitivanje sigurnosti. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača prikazani su za 158 bolesnika za koje su se podaci prikupljali do kasnijeg datuma 10. lipnja 2016. Medijan vremena provedenog u liječenju za 158 bolesnika iznosio je 17 mjeseci (raspon: 0 do 34 mjeseci).

Tablica 12: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno liječenim KLL-om i delecijom 17p (ispitivanje M13-982)

Mjera ishoda	Ocjena IRC-a (N = 107) ^a	Ocjena ispitivača (N = 158) ^b
Završni datum prikupljanja podataka	30. travnja 2015.	10. lipnja 2016.
ORR, % (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
Trajanje odgovora, mjeseci, medijan (95% CI)	NP	27,5 (26,5; NP)
PFS, % (95% CI)		
12-mjesečna procjena	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24- mjesečna procjena	ND	52 (43, 61)
PFS, mjeseci, medijan (95% CI)	NP	27,2 (21,9; NP)
TTR, mjeseci, medijan (raspon)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Jedan bolesnik nije imao deleciju 17p. ^b Uključuje 51 dodatnog bolesnika iz proširene kohorte za ispitivanje sigurnosti. CI = interval pouzdanosti; CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak koštane srži; IRC = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; nPR = nodularna djelomična remisija; ND = nije dostupno; NP = nije postignuto; ORR = stopa ukupnog odgovora; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; PR = djelomična remisija; TTR (engl. <i>time to first response</i>) = vrijeme do prvog odgovora.		

Minimalna rezidualna bolest (MRD) ocjenjivala se protočnom citometrijom u 93 od 158 bolesnika koji su liječenjem venetoklaksom postigli CR, CRi ili PR uz ograničenu preostalu bolest. Negativan nalaz na MRD definirao se kao rezultat manji od 0,0001 (< 1 stanice KLL-a na 10⁴ leukocita u uzorku). Dvadeset i sedam posto bolesnika (42/158) imalo je negativan nalaz na MRD u perifernoj krvi, uključujući 16 bolesnika koji su imali negativan nalaz na MRD i u koštanoj srži.

Venetoklaks u monoterapiji za liječenje bolesnika s KLL-om koji nisu odgovorili na liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora – ispitivanje M14-032

Djelotvornost i sigurnost venetoklaksa u bolesnika s KLL-om koji su prethodno bili liječeni ibrutinibom ili idelalisibom, ali nisu odgovorili na terapiju tim lijekovima, ocjenjivale su se u otvorenom, multicentričnom, nerandomiziranom ispitivanju faze 2 (M14-032). Bolesnici su primali venetoklaks prema preporučenom rasporedu titracije doze. Bolesnici su nastavili primati venetoklaks u dozi od 400 mg jedanput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

U trenutku završetka prikupljanja podataka (26. srpnja 2017.), 127 bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje i liječeno venetoklaksom. Među njima je 91 bolesnik prethodno primao terapiju ibrutinibom (skupina A), dok je 36 bolesnika prethodno primao terapiju idelalisibom (skupina B). Medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon: 28 do 85 godina); 70% bili su muškarci, a 92% bijelci.

Medijan vremena od dijagnoze iznosio je 8,3 godine (raspon: 0,3 do 18,5 godina; N=96). Kromosomske aberacije bile su delecija 11q (34%, 43/127), delecija 17p (40%, 50/126), mutacija gena *TP53* (38%, 26/68) i nemutirani gen *IgVH* (78%, 72/92). Na početku ispitivanja, 41% bolesnika imalo je jedan ili više čvorova ≥ 5 cm, dok ih je 31% imalo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Medijan broja prethodnih onkoloških terapija bio je 4 (raspon: 1 do 15) u bolesnika liječenih ibrutinibom te 3 (raspon: 1 do 11) u bolesnika liječenih idelalisibom. Ukupno je 65% bolesnika prethodno primalo nukleozidni analog, 86% rituksimab, 39% druga monoklonska protutijela, a 72% alkilirajući lijek (uključujući 41% bolesnika liječenih bendamustinom). Medijan trajanja liječenja venetoklaksom u trenutku ocjene iznosio je 14,3 mjeseca (raspon: 0,1 do 31,4 mjeseca).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema NCI-WG smjericama koje je ažurirao IWCLL. Ocjene odgovora provedene su u 8. tjednu, 24. tjednu i svakih 12 tjedana nakon toga.

Tablica 13: Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitača u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora (ispitivanje M14-032).

Mjera ishoda	Skupina A (bolesnici bez odgovora na ibrutinib) (N = 91)	Skupina B (bolesnici bez odgovora na idelalisib) (N = 36)	Ukupno (N = 127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-mjesečna procjena	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24-mjesečna procjena	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, mjeseci, medijan (95% CI)	25 (19,2; NP)	NP (16,4; NP)	25 (19,6; NP)
OS, % (95% CI)			
12-mjesečna procjena	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, mjeseci, medijan (raspon)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status delecije 17p i/ili mutacije gena <i>TP53</i>			
ORR, % (95% CI)			
Da	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Ne	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = interval pouzdanosti; CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak koštane srži; nPR = nodularna djelomična remisija; NP = nije postignuto; ORR = stopa ukupnog odgovora; OS (engl. <i>overall survival</i>) = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; PR = djelomična remisija; TTR = vrijeme do prvog odgovora.			

Podatke o djelotvornosti dodatno je ocijenio IRC, pri čemu je utvrđen objedinjen ORR od 70% (skupina A: 70%; skupina B: 69%). Jedan je bolesnik (koji nije odgovorio na liječenje ibrutinibom) postigao CRi. Za bolesnike s delecijom 17p i/ili mutacijom gena *TP53*, ORR je iznosio 72% (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) u skupini A i 67% (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) u skupini B. Za bolesnike bez delecije 17p i/ili mutacije gena *TP53*, ORR je iznosio 69% (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) u skupini A i 71% (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) u skupini B.

Medijan OS-a i trajanja odgovora nisu dosegnuti uz medijan praćenja od približno 14,3 mjeseca u skupini A i 14,7 mjeseci u skupini B.

Dvadeset i pet posto (32/127) bolesnika imalo je negativan nalaz na MRD u perifernoj krvi, uključujući 8 bolesnika koji su imali negativan nalaz na MRD i u koštanoj srži.

Akutna mijeloična leukemija

Venetoklaks je ispitivan u odraslih bolesnika u dobi od ≥ 75 godina ili koji su imali komorbiditete koji su onemogućavali podvrgavanje intenzivnoj indukcijskoj kemoterapiji na temelju barem jednog od sljedećih kriterija: početni opći status po ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skali od 2 – 3, teški srčani ili plućni komorbiditet, umjereno oštećenje jetre, klirens kreatinina (CrCl) < 45 ml/min ili drugi komorbiditet.

Venetoklaks u kombinaciji s azacitidinom za liječenje bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om – ispitivanje M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A je bilo randomizirano (2:1), dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 koje je ocjenjivalo djelotvornost i sigurnost venetoklaksu u kombinaciji s azacitidinom u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om koji nisu bili podobni za intenzivnu kemoterapiju.

Bolesnici u ispitivanju VIALE-A završili su trodnevni raspored dnevne titracije do konačne doze od 400 mg jednom dnevno tijekom prvog 28-dnevnog ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.2) i nakon toga primali su venetoklaks u dozi od 400 mg peroralno jednom dnevno u narednim ciklusima. Azacitidin u dozi od 75 mg/m² primjenjivan je bilo intravenski ili supkutano 1.-7. dana svakog 28-dnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa. Tijekom titracije bolesnici su primali profilaksu za TLS i bili su hospitalizirani radi praćenja. Jednom kada je procjenom koštane srži potvrđena remisija, definirana kao manje od 5% blasta leukemije s citopenijom 4. stupnja nakon 1. ciklusa liječenja, venetoklaks ili placebo su prekinuti do 14 dana ili do ABN-a od ≥ 500 /mikrolitra i broja trombocita od $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitra. Za bolesnike s rezistentnom bolešću na kraju 1. ciklusa, procjena koštane srži provedena je nakon 2. ili 3. ciklusa i kako je klinički indicirano. Primjena azacitidina nastavljena je istog dana kad i venetoklaks ili placebo nakon privremenog prekida (vidjeti dio 4.2). Smanjenje doze azacitidina provedeno je u kliničkom ispitivanju za zbrinjavanje hematološke toksičnosti (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za azacitidin). Bolesnici su nastavili primati cikluse liječenja sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomiziran je ukupno 431 bolesnik: 286 u skupinu koja je primala venetoklaks + azacitidin i 145 u skupinu koja je primala placebo + azacitidin. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su slične između skupine koja je primala venetoklaks + azacitidin i skupine koja je primala placebo + azacitidin. Medijan dobi ukupno je iznosio 76 godina (raspon: 49 do 91 godina); 76% bili su bijelci, 60% muškarci, a početni opći status po ECOG skali bio je 0 ili 1 za 55% bolesnika, 2 za 40% bolesnika i 3 za 5% bolesnika. 75% bolesnika imalo je *de novo* AML, a 25% sekundarni AML. U početku je 29% bolesnika imalo broj blasta koštane srži $< 30\%$, 22% bolesnika imalo je broj blasta koštane srži $\geq 30\%$ do $< 50\%$, a 49% imalo je $\geq 50\%$. Srednji ili visok citogenetski rizik bio je prisutan u 63%, odnosno 37% bolesnika. Utvrđene su sljedeće mutacije: mutacije gena *TP53* u 21% (52/249), gena *IDH1* i/ili *IDH2* u 24% (89/372), 9% (34/372) s mutacijom gena *IDH1*; 16% (58/372) s mutacijom gena *IDH2*, 16% (51/314) s mutacijom *FLT3* i 18% (44/249) s mutacijom gena *NPM1*.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost ispitivanja bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), mjereno od datuma randomizacije do smrti iz bilo kojeg razloga i stopa objedinjene CR (potpuna remisija + potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike [CR+CRi]). Ukupni medijan trajanja praćenja u vrijeme analize iznosio je 20,5 mjeseci (raspon: $< 0,1$ do 30,7 mjeseci).

Venetoklaks + azacitidin pokazao je 34% smanjenje rizika od smrti u odnosu na placebo + azacitidin ($p < 0,001$). Rezultati su prikazani u Tablici 14.

Tablica 14: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju VIALE-A

Mjera ishoda	Venetoklaks + azacitidin	Placebo + azacitidin
Ukupno preživljenje ^a	(N = 286)	(N = 145)
Broj događaja n (%)	161 (56)	109 (75)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-vrijednost ^b	< 0,001	
Stopa CR+CRi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
p-vrijednost ^d	< 0,001	

CI = interval pouzdanosti; CR = (potpuna remisija) definirano je kao apsolutni broj neutrofila > 1000/mikrolitra, broj trombocita > 100 000/mikrolitra, neovisnost o transfuzijama crvenih krvnih stanica i koštana srž s < 5% blasta. Odsutnost cirkulirajućih blasta i blasta s Auerovim štapićima; odsutnost ekstramedularne bolesti; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike.

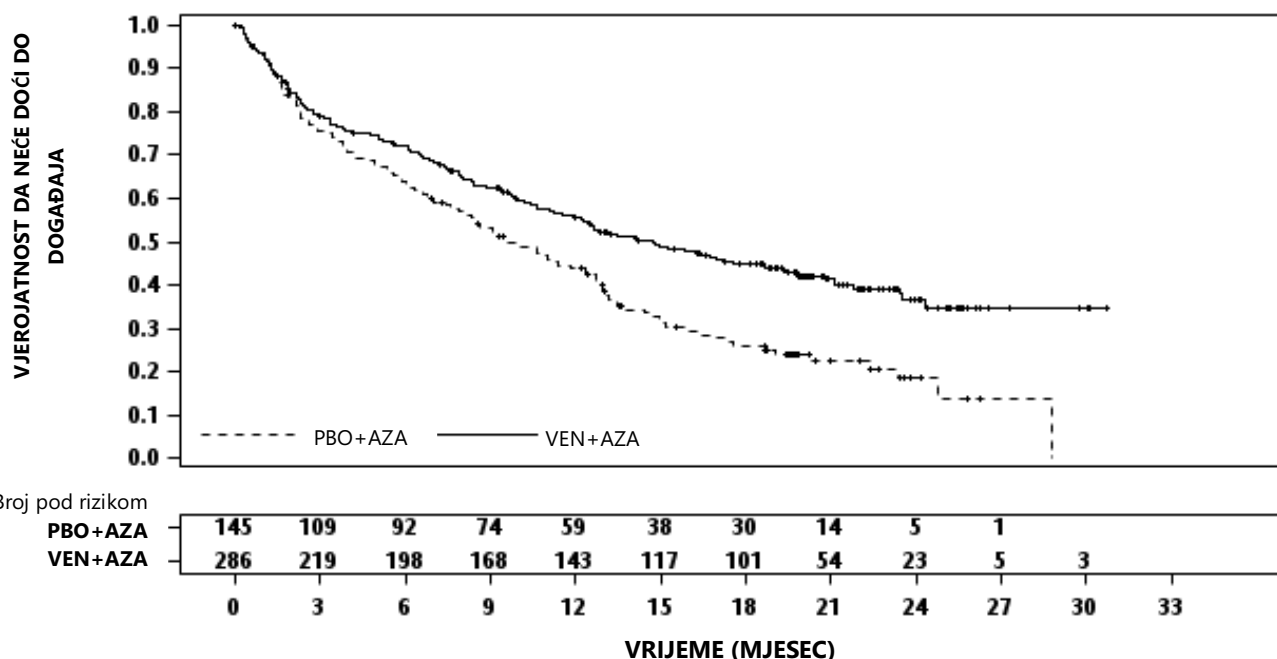
^aKaplan-Meierova procjena u vrijeme druge privremene analize (završni datum prikupljanja podataka: 4. siječnja 2020.).

^bProcjena omjera hazarda (venetoklaks + azacitidin u odnosu na placebo + azacitidin) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika stratificiranom prema citogenetici (srednji rizik, visok rizik) i dobi (18 do <75, ≥ 75) kako je dodijeljeno pri randomizaciji; p-vrijednost temeljena na log-rang testu stratificiranom prema istim čimbenicima.

^cStopa CR+CRi dobivena je iz planirane privremene analize prvih 226 randomiziranih bolesnika sa 6 mjeseci praćenja u vrijeme prve privremene analize (završni datum prikupljanja podataka: 1. listopada 2018.).

^dp-vrijednost temelji se na Cochran-Mantel-Haenszelovu testu stratificiranom prema dobi (18 do <75, ≥ 75) i citogenetskom riziku (srednji rizik, visok rizik) kako je dodijeljeno pri randomizaciji.

Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju VIALE-A



Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost prikazane su u Tablici 15.

Tablica 15: Dodatne mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju VIALE-A

Mjera ishoda	Venetoklaks + azacitidin N = 286	Placebo + azacitidin N = 145
Stopa CR n (%) (95% CI) p-vrijednost ^a Medijan trajanja odgovora ^b , mjeseci (95% CI)	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
	< 0,001	
Stopa CR+CRi n (%) (95% CI) Medijan trajanja odgovora ^b , mjeseci (95% CI)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41 (28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5)
Stopa CR+CRi do početka 2. ciklusa, n (%) (95% CI) p-vrijednost ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
	< 0,001	
Stopa neovisnosti o transfuzijama, trombociti n (%) (95% CI) p-vrijednost ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
	< 0,001	
Stopa neovisnosti o transfuzijama, crvene krvne stanice n (%) (95% CI) p-vrijednost ^a	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
	< 0,001	
CR+CRi stopa MRD odgovora ^d n (%) (95% CI) p-vrijednost ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
	< 0,001	
Preživljenje bez događaja Broj događaja, n (%) Medijan EFS ^e , mjeseci (95% CI) Omjer hazarda (95% CI) ^c p-vrijednost ^e	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 = interval pouzdanosti, CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike; EFS=preživljenje bez događaja; MRD = minimalna/mjerljiva rezidualna bolest; n = broj odgovora ili broj događaja; - = nije postignuto.</p> <p>CR (potpuna remisija) definirana je kao apsolutni broj neutrofila > 1000/mikrolitra, broj trombocita > 100 000/mikrolitra, neovisnost o transfuzijama crvenih krvnih stanica i koštana srž s < 5% blasta. Odsutnost cirkulirajućih blasta i blasta s Auerovim štapićima; odsutnost ekstramedularne bolesti.</p> <p>Neovisnost o transfuzijama definirana je kao razdoblje od najmanje 56 (≥ 56) uzastopnih dana bez transfuzije nakon prve doze ispitivanog lijeka i u trenutku ili prije posljednje doze ispitivanog lijeka + 30 dana, ili prije relapsa ili progresije bolesti ili prije početka terapije nakon liječenja, ovisno o tome što nastupi prije.</p>		

^ap-vrijednost temelji se na Cochran-Mantel-Haenszelovu testu stratificiranom prema dobi (18 do <75, ≥ 75) i citogenetskom riziku (srednji rizik, visok rizik) kako je dodijeljeno pri randomizaciji.

^bTrajanje odgovora definirano je kao vrijeme od prvog CR odgovora za trajanje CR odgovora, od prvog CR odgovora ili CRi za trajanje odgovora CR+CRi, do prvog datuma potvrđenog morfološkog relapsa, potvrđene progresije bolesti ili smrti zbog progresije bolesti, ovisno o tome što nastupi prije. Srednje trajanje odgovora dobiveno je iz Kaplan-Meierove procjene.

^cProcjena omjera hazarda (venetoklaks + azacitidin u odnosu na placebo + azacitidin) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika stratificiranom prema dobi (18 do < 75, ≥ 75) i citogenetici (srednji rizik, visok rizik) kako je dodijeljeno pri randomizaciji; p-vrijednost temeljena na log-rang testu stratificiranom prema istim čimbenicima.

^dCR+CRi stopa MRD odgovora definirana je kao postotak (%) bolesnika koji su postigli CR ili CRi i imali MRD odgovor od < 10⁻³ blasta u koštanoj srži kako je utvrđeno standardiziranim, središnjim višebojnim testom protočne citometrije.

^e Kaplan-Meierova procjena.

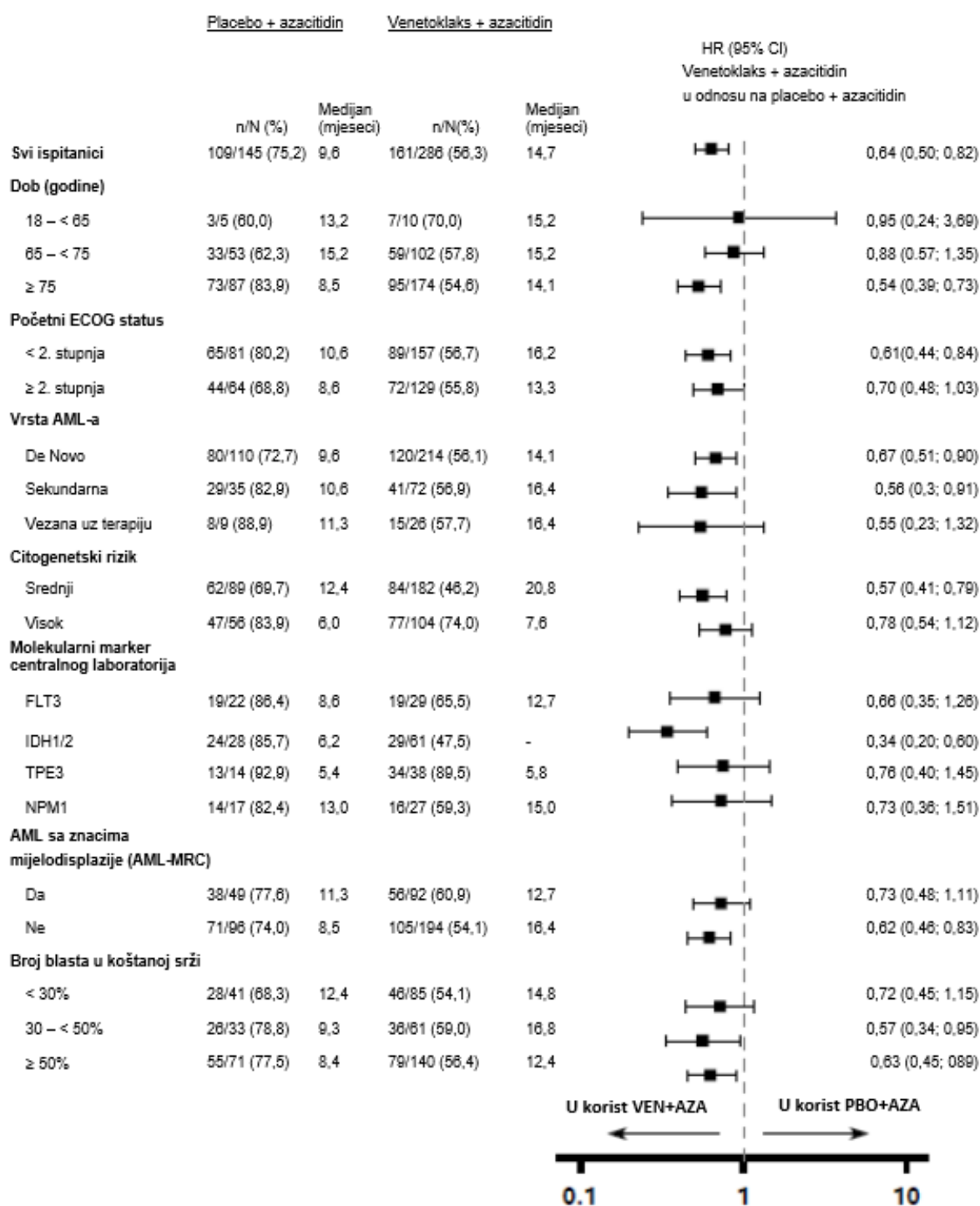
Od bolesnika s mutacijom gena *FLT3*, stope CR+CRi bile su 72% (21/29; [95% CI: 53; 87]) u skupini koja je primala venetoklaks + azacitidin i 36% (8/22; [95% CI: 17; 59]) u skupini koja je primala placebo + azacitidin (p = 0,021).

Od bolesnika s mutacijom gena *IDH1/IDH2*, stope CR+CRi bile su 75% (46/61; [95% CI: 63; 86]) u skupini koja je primala venetoklaks + azacitidin i 11% (3/28; [95% CI: 2; 28]) u skupini koja je primala placebo + azacitidin (p < 0,001).

Od bolesnika koji su na početku ispitivanja ovisili o transfuziji crvenih krvnih stanica i primali venetoklaks + azacitidin, 49% (71/144) postalo je neovisno o transfuzijama. Od bolesnika koji su na početku ispitivanja ovisili o transfuziji trombocita i primali venetoklaks + azacitidin, 50% (34/68) postalo je neovisno o transfuzijama.

Medijan vremena do prvog CR ili CRi odgovora iznosio je 1,3 mjeseca (raspon: 0,6 do 9,9 mjeseci) uz venetoklaks + azacitidin. Medijan vremena do najboljeg CR ili CRi odgovora iznosio je 2,3 mjeseca (raspon: 0,6 do 24,5 mjeseci).

Slika 6: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za ukupno preživljenje prema podskupinama iz ispitivanja VIALE-A



- = nije postignuto.

Za unaprijed određenu sekundarnu mjeru ishoda ukupnog preživljenja u podskupini mutacija gena *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (nestratificirani log-rang test).

Nestratificirani omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) prikazan je na X-osi, logaritamskom ljestvicom.

Venetoklaks u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom za liječenje bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om – M14-358

Ispitivanje M14-358 je bilo nerandomizirano kliničko ispitivanje faze 1/2 venetoklaksa u kombinaciji s azacitidinom ($n = 84$) ili decitabinom ($n = 31$) u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om koji

nisu bili podobni za intenzivnu kemoterapiju. Bolesnici su primali venetoklaks s dnevnom titracijom do konačne doze od 400 mg jednom dnevno. Primjena azacitidina u ispitivanju M14-358 bila je slična onoj u randomiziranom ispitivanju VIALE-A. Decitabin se primjenjivao u dozi od 20 mg/m² intravenski od 1. do 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.

Medijan trajanja praćenja iznosio je 40,4 mjeseci (raspon: 0,7 do 42,7 mjeseci) za venetoklaks + decitabin.

Medijan dobi bolesnika koji su primali venetoklaks + decitabin iznosio je 72 godine (raspon: 65-86 godina), 87% bili su bijelci, 48% muškarci, a 87% je imalo ECOG status 0 ili 1. Stopa CR+CRi bila je 74% (95% CI: 55; 88) u kombinaciji s decitabinom.

Stariji bolesnici

Među 194 bolesnika s prethodno liječenim KLL-om koji su primali venetoklaks u kombinaciji s rituksimabom, njih 50% bilo je u dobi od 65 ili više godina.

Među 107 bolesnika kod kojih se ocjenjivala djelotvornost u ispitivanju M13-982, njih 57% bilo je u dobi od 65 ili više godina.

Među 127 bolesnika kod kojih se ocjenjivala djelotvornost u ispitivanju M14-032, njih 58% bilo je u dobi od 65 ili više godina.

Među 352 bolesnika kod kojih se ocjenjivala sigurnost u 3 otvorena ispitivanja monoterapije, njih 57% bilo je u dobi od 65 ili više godina.

Od 283 bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječenih u kliničkom ispitivanju VIALE-A (venetoklaks + azacitidin), 96% je bilo u dobi \geq 65 godina, a 60% \geq 75 godina.

Od 31 bolesnika liječenog venetoklaksom u kombinaciji s decitabinom u kliničkom ispitivanju M14-358, 100% je bilo u dobi od \geq 65 godina, a 26% \geq 75 godina.

Nisu opažene klinički važne razlike u sigurnosti i djelotvornosti između starijih i mlađih bolesnika ni u ispitivanjima kombinacije ni u ispitivanjima monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Venclxyto u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje KLL-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Venclxyto u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje AML-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon višestruke peroralne primjene, maksimalna plazmatska koncentracija venetoklaksa postignuta je 5 – 8 sati nakon primjene doze. AUC venetoklaksa u stanju dinamičke ravnoteže povećavao se proporcionalno u rasponu doza od 150 do 800 mg. Kod primjene uz obrok s niskim udjelom masnoća, srednja vrijednost (\pm standardno odstupanje) C_{max} i AUC_{24} venetoklaksa u stanju dinamičke ravnoteže uz dozu od 400 mg jedanput na dan iznosila je $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ odnosno $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Učinak hrane

Primjena uz obrok s niskim udjelom masnoća povećala je izloženost venetoklaksu približno 3,4 puta, dok je primjena uz obrok s visokim udjelom masnoća povećala izloženost venetoklaksu 5,1 do 5,3 puta u usporedbi s primjenom natašte. Preporučuje se primjenjivati venetoklaks uz obrok (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Venetoklaks se u velikoj mjeri vezuje za humane proteine u plazmi, pa udio nevezanog lijeka u plazmi kod raspona koncentracija od 1 do 30 mikromolarne (0,87 – 26 µg/ml) iznosi < 0,01. Srednja vrijednost omjera distribucije između krvi i plazme iznosila je 0,57. Procjena prividnog volumena distribucije ($V_{d_{ss}}/F$) venetoklaksa u populaciji bolesnika kretala se od 256 do 321 l.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se venetoklaks pretežno metabolizira putem enzima citokroma P450 CYP3A4. Kao glavni metabolit u plazmi identificiran je M27, čije je inhibicijsko djelovanje na BCL-2 najmanje 58 puta manje od djelovanja venetoklaksa *in vitro*.

Ispitivanja interakcija in vitro

Istodobna primjena sa supstratima CYP-a i UGT-a

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da venetoklaks nije ni inhibitor ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama. Venetoklaks je slab inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1 *in vitro*, ali se ne predviđa da bi mogao uzrokovati klinički značajnu inhibiciju. Venetoklaks nije inhibitor UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima prijenosnika

Venetoklaks je supstrat P-gp-a i BCRP-a, kao i inhibitor P-gp-a i BCRP-a te slab inhibitor prijenosnika OATP1B1 *in vitro* (vidjeti dio 4.5). Ne očekuje se da će venetoklaks inhibirati prijenosnike OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2K pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Populacijska procjena za poluvijek eliminacije terminalne faze venetoklaksa iznosila je približno 26 sati. Venetoklaks pokazuje minimalnu kumulaciju, uz omjer kumulacije od 1,30 do 1,44. Nakon jednokratne peroralne primjene 200 mg radioaktivno označenog [¹⁴C]-venetoklaksa zdravim ispitanicima, > 99,9% doze pronađeno je u fecesu, a < 0,1% doze izlučilo se kroz urin unutar 9 dana. Nepromijenjen venetoklaks činio je 20,8% primijenjene radioaktivne doze koja se izlučila kroz feces. Farmakokinetika venetoklaksa ne mijenja se s vremenom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 321 ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl \geq 60$ i < 90 ml/min), 219 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl \geq 30$ i < 60 ml/min), 5 ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl \geq 15$ i < 30 ml/min) i 224 ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ($CrCl \geq 90$ ml/min), izloženost venetoklaksu u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije slična je onoj u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetika venetoklaksa nije se ispitala u ispitanika s $CrCl < 15$ ml/min ni bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 74 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, 7 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i 442 ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, izloženosti venetoklaksu slične su u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Blago oštećenje jetrene funkcije definiralo se kao normalna vrijednost ukupnog bilirubina i vrijednost aspartat transaminaze (AST) > gornje granice normale (GGN) ili ukupni bilirubin > 1,0 – 1,5 x GGN, umjereno oštećenje jetrene funkcije kao ukupni bilirubin > 1,5 – 3 x GGN, a teško oštećenje jetrene funkcije kao ukupni bilirubin > 3,0 x GGN.

U ispitivanju oštećenja jetrene funkcije, vrijednosti C_{max} i AUC za venetoklaks u ispitanika s blagim (Child-Pugh A; n=6) ili umjerenim (Child-Pugh B; n=6) oštećenjem jetrene funkcije bile su slične onim u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, nakon primanja jedne doze venetoklaks od 50 mg. U ispitanika s teškim (Child-Pugh C; n=5) oštećenjem jetrene funkcije, srednja vrijednost C_{max} za venetoklaks bila je slična onoj u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, ali je vrijednost AUC_{inf} za venetoklaks bila u prosjeku 2,7 puta veća (raspon: od bez promjene do 5 puta veća) u odnosu na vrijednost AUC_{inf} za venetoklaks u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Učinci dobi, spola, tjelesne težine i rase

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, spol i tjelesna težina ne utječu na klirens venetoklaks. Izloženost je 67% veća u ispitanika azijskog podrijetla u odnosu na ispitanike drugog podrijetla. Ova se razlika ne smatra klinički značajnom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnosti primijećene u ispitivanjima venetoklaks na životinjama uključivale su o dozi ovisna smanjenja broja limfocita i mase crvenih krvnih stanica. Oba su učinka bila reverzibilna nakon prestanka primjene venetoklaks, a broj limfocita vratio se na normalnu vrijednost 18 tjedana nakon liječenja. Primijećeni su učinci i na B-stanice i na T-stanice, ali najznačajnija smanjenja zabilježena su kod B-stanica.

Venetoklaks je uzrokovao i nekrozu pojedinačnih stanica u različitim tkivima, uključujući žučni mjehur i egzokrino tkivo gušterače, bez dokaza narušavanja cjelovitosti tkiva ili disfunkcije organa; ti su nalazi bili minimalne do blage težine.

Nakon približno 3 mjeseca svakodnevne primjene u pasa, venetoklaks je uzrokovao progresivnu promjenu boje dlake u bijelu, zbog gubitka melaninskog pigmenta u dlaci.

Kancerogenost/genotoksičnost

Venetoklaks i njegov glavni metabolit u ljudi (M27) nisu bili kancerogeni u 6-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim (Tg.rasH2) miševima kada se venetoklaks primjenjivao u peroralnim dozama do 400 mg/kg na dan, a metabolit M27 u jednokratnoj dozi od 250 mg/kg na dan. Granične vrijednosti izloženosti (AUC) u odnosu na klinički AUC pri dozi od 400 mg na dan bile su približno dvostruko veće za venetoklaks i 5,8 puta veće za M27.

Venetoklaks nije bio genotoksičan u testu mutagenosti na bakterijama, testu kromosomskih aberacija *in vitro* i u mikronukleusnom testu na miševima *in vivo*. Metabolit M27 bio je negativan na genotoksičnost u testu mutagenosti na bakterijama i testu kromosomskih aberacija.

Reproduktivna toksičnost

Nisu primijećeni učinci na plodnost u ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani razvoj embrija u mužjaka i ženki miševa. Primijećena je toksičnost za testise (gubitak zametnih stanica) u ispitivanjima

opće toksičnosti u pasa pri razinama izloženosti od 0,5 do 18 x izloženost [AUC] koja se postiže u ljudi kod primjene doze od 400 mg. Nije dokazana reverzibilnost tog učinka.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u miševa, venetoklaks je bio povezan s povećanim brojem postimplantacijskih gubitaka i smanjenjem tjelesne težine ploda pri razinama izloženosti 1,1 x izloženost [AUC] koja se postiže u ljudi kod primjene doze od 400 mg. M27, glavni metabolit u ljudi, bio je povezan s postimplantacijskim gubitkom i resorpcijom pri razinama izloženosti približno 9 puta većima od izloženosti metabolitu M27 prema AUC-u nakon primjene venetoklaksa u dozi od 400 mg u ljudi. U kunića je venetoklaks uzrokovao toksičnost za majku, ali ne i toksičnost za fetus pri razinama izloženosti 0,1 x izloženost[AUC] koja se postiže u ljudi kod primjene doze od 400 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

kopovidon (K 28)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbata 80 (E433)
natrijev stearilfumarat
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film ovojnica

željezov oksid, žuti (E172)
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

kopovidon (K 28)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbata 80 (E433)
natrijev stearilfumarat
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film ovojnica

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete:

Jezgra tablete

kopovidon (K 28)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbat 80 (E433)
natrijev stearilfumarat
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film ovojnica

željezov oksid, žuti (E172)
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
2 godine.

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
2 godine.

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Venclyxto filmom obložene tablete dolaze u blisterima od PVC/PE/PCTFE plastike i aluminijske folije sadržavajući 1, 2 ili 4 filmom obložene tablete.

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete dolaze u kutijama koje sadrže 10 ili 14 tableta (u blisterima s 2 tablete).

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete dolaze u kutijama koje sadrže 5 ili 7 tableta (u blisterima s 1 tabletom).

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete dolaze u kutijama koje sadrže 7 (u blisterima s 1 tabletom) ili 14 tableta (u blisterima s 2 tablete); ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 112 tableta (4 x 28 tableta (u blisterima s 4 tablete)).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 x 28) tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. prosinca 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. kolovoza 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, modalitete distribucije i bilo koje druge aspekte programa prije stavljanja lijeka Venclyxto u promet.

Cilj edukacijskog programa je:

- Informiranje hematologa o riziku od TLS-a, strogo pridržavanju rasporeda titracije doze i mjerama smanjenja rizika od TLS-a za Venclyxto u ažuriranom SmPC-u.
- Informiranje hematologa da svakom bolesniku osiguraju Karticu za bolesnika, koja uključuje popis simptoma TLS-a, kako bi se bolesnika potaklo da što brže poduzme potrebne korake, uključujući traženje hitne medicinske pomoći u slučaju njihove pojave, te da se ponašana na načine kojim pomaže spriječiti TLS.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici gdje je lijek Venclxyto stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da propisuju, izdaju ili uzimaju lijek Venclxyto imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski materijal:

- Edukacijski materijal za liječnike
- Paket informacija za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Kartica za bolesnika
- **Kartica za bolesnika:**
 - Kontakt podaci liječnika koji propisuje lijek i bolesnika
 - Upute bolesnicima kako rizik od TLS-a svesti na najmanju moguću mjeru
 - Popis simptoma TLS-a kako bi se bolesnika potaklo da što brže poduzme potrebne korake, uključujući traženje hitne medicinske pomoći u slučaju njihove pojave
 - Upute bolesniku da cijelo vrijeme sa sobom nosi Karticu za bolesnika i pokaže je zdravstvenim radnicima koji su uključeni u njegovu njegu (tj. liječnicima hitne pomoći, itd.)
 - Informacije za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da je liječenje venetoklaxsom povezano s rizikom od TLS-a.

Paket informacija za bolesnika:

- Uputa o lijeku

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (5-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

venclxyto 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (7-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

venclxyto 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 10 mg tablete
venetoklaks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (5-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

5 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

venclxyto 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (7-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

venclixto 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 50 mg tablete
venetoklaks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (7-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Venclyxto 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 100 mg tablete
venetoklaks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (7-dnevno pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka **ujutro**, uz obrok i s vodom. Pijte 1,5 – 2 litre vode na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“
u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Venclyxto 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – višestruko pakiranje (uključujući plavi okvir)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 112 (4 x 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“ u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Venclycxto 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA – višestruko pakiranje (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite dozu lijeka u isto vrijeme svaki dan, uz obrok i s vodom.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Važno je da se pridržavate svih uputa u dijelu „Kako uzimati“ u uputi o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1138/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Venclyxto 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete
Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete
Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete
venetoklaks

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Venclyxto i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Venclyxto
3. Kako uzimati Venclyxto
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Venclyxto
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Venclyxto i za što se koristi

Što je Venclyxto

Venclyxto je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar venetoklaks. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'inhibitori BCL-2'.

Za što se Venclyxto koristi

Venclyxto se koristi za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL). Venclyxto možete primati u kombinaciji s drugim lijekovima ili samostalno.
- akutnom mijeloičnom leukemijom (AML). Venclyxto će se primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima.

KLL je vrsta raka koja pogađa bijele krvne stanice zvane limfociti i limfne čvorove. Kod KLL-a se limfociti prebrzo umnažaju i predugo žive, zbog čega ih u krvi ima previše.

AML je vrsta raka koja pogađa bijele krvne stanice zvane mijeloične stanice. Kod AML-a, mijeloične krvne stanice množe se i vrlo brzo rastu u koštanoj srži i krvi, tako da ih u krvi ima previše, a crvenih krvnih stanica nema dovoljno.

Kako Venclyxto djeluje

Venclyxto djeluje tako da blokira protein u tijelu koji se zove 'BCL-2'. Taj protein je prisutan u visokim količinama u nekim stanicama raka i pomaže stanicama raka da prežive. Blokiranje tog proteina pomaže uništiti stanice raka i smanjiti njihov broj. On ujedno usporava pogoršanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Venclyxto

Nemojte uzimati Venclyxto:

- ako ste alergični na djelatnu tvar venetoklaks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

- ako imate KLL i ako na početku liječenja i tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze (a koje obično traje 5 tjedana) uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku. Naime, mogu nastupiti ozbiljni i po život opasni učinci kada se Venclyxto primjenjuje sa sljedećim lijekovima:
 - itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom ili vorikonazolom, za liječenje gljivičnih infekcija
 - klaritromicinom, za liječenje bakterijskih infekcija
 - ritonavirovom, za liječenje HIV infekcije

Nakon što se doza lijeka Venclyxto poveća na punu standardnu dozu, provjerite sa svojim liječnikom možete li ponovno početi uzimati te lijekove.

- ako uzimate biljni lijek koji se zove gospina trava, a koristi se za liječenje depresije. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete Venclyxto.

Važno je da obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru o svim lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove na recept i bez recepta, vitamine i biljne dodatke prehrani. Liječnik će možda morati prekinuti primjenu određenih lijekova kada tek počnete uzimati Venclyxto i tijekom prvih dana ili tjedana njegove primjene, tijekom kojih se doza povećava do pune standardne doze.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Venclyxto:

- ako imate ikakvih bubrežnih tegoba, jer se može povećati rizik od nuspojave koja se zove sindrom lize tumora
- ako imate jetrenih tegoba, jer to može povećati rizik od nuspojave. Liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Venclyxto
- ako mislite da biste mogli imati infekciju ili ako ste imali infekciju koja je dugo trajala ili se ponavljala
- ako trebate primiti cjepivo

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Sindrom lize tumora

U nekih se osoba mogu razviti neuobičajene razine nekih tjelesnih soli (npr. kalija i mokraćne kiseline) u krvi, što je posljedica brze razgradnje stanica raka tijekom liječenja. To može dovesti do promjena u bubrežnoj funkciji, abnormalnih srčanih otkucaja ili napadaja. To se naziva sindromom lize tumora (TLS). Rizik od TLS-a postoji tijekom prvih dana ili tjedana liječenja lijekom Venclyxto tijekom povećavanja doze.

Ako imate KLL

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provodit će krvne pretrage kako bi provjerili imate li TLS.

Liječnik će Vam prije početka liječenja lijekom Venclyxto dati i lijekove koji će pomoći spriječiti nakupljanje mokraćne kiseline u tijelu.

Pijenje velike količine vode, najmanje 1,5 do 2 litre na dan, pomaže ukloniti razgradne produkte stanica raka iz tijela kroz mokraću te može smanjiti rizik od razvoja TLS-a (pogledajte dio 3.).

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od simptoma TLS-a navedenih u dijelu 4.

Ako kod Vas postoji rizik od TLS-a, možda ćete se morati liječiti u bolnici kako bi se po potrebi omogućila primjena tekućina u venu, češće provođenje krvnih pretraga i praćenje zbog mogućih nuspojava. Svrha toga je utvrditi možete li nastaviti sigurno uzimati ovaj lijek.

Ako imate AML

Možda ćete se liječiti u bolnici, a liječnik ili medicinska sestra pobrinut će se da unosite dovoljno vode/tekućine, dat će vam lijekove za sprečavanje nakupljanja mokraćne kiseline u tijelu i napraviti krvne pretrage prije nego što počnete primati lijek Venclxyto, tijekom povećanja doze i kada počnete primati punu dozu.

Djeca i adolescenti

Venclxyto se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata. Naime, lijek se nije ispitivao u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Venclxyto

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer oni mogu povećati ili smanjiti količinu venetoklaxsa u krvi:

- lijekove za gljivične infekcije – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ili vorikonazol
- antibiotike koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija – ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, nafcilin ili rifampicin
- lijekove za sprječavanje napadaja ili liječenje epilepsije – karbamazepin, fenitoin
- lijekove za HIV infekciju – efavirenz, etravirin, ritonavir
- lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka ili angine – diltiazem, verapamil
- lijekove za snižavanje razine kolesterola u krvi – kolestiramin, kolestipol, kolesevelam
- lijek koji se koristi za liječenje plućne bolesti koja se zove plućna arterijska hipertenzija – bosentan
- lijek za liječenje poremećaja spavanja (narkolepsije) koji se zove modafinil
- biljni lijek poznat pod nazivom gospina trava

Liječnik će Vam možda promijeniti dozu lijeka Venclxyto.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer Venclxyto može utjecati na način njihova djelovanja:

- lijekove koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka – varfarin, dabigatran
- lijek koji se koristi za liječenje srčanih tegoba, a zove se digoksin
- lijek za liječenje raka poznat pod nazivom everolimus
- lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa, a zove se sirolimus
- lijekove za snižavanje razine kolesterola u krvi koji se zovu statini

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta te biljne lijekove i dodatke prehrani. Naime, Venclxyto može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Venclxyto.

Venclxyto s hranom i pićem

Nemojte konzumirati proizvode od grejpa, gorke naranče (seviljske naranče, često korištene u marmeladama) ni zvjezdasto voće (karambolu) dok uzimate Venclxyto – dakle, ne smijete jesti to voće, piti sok koji ga sadrži niti uzimati dodatke prehrani u kojima se ono nalazi. Naime, navedeno voće može povećati količinu venetoklaxsa u krvi.

Trudnoća

- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Venclyxto se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nema podataka o sigurnosti primjene venetoklaxsa u trudnica.

Kontracepcija

- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 30 dana nakon liječenja lijekom Venclyxto kako bi izbjegle trudnoću. Ako koristite hormonske kontracepcijske pilule ili pomagala, morate koristiti i mehaničku metodu kontracepcije (poput prezervativa) jer Venclyxto može utjecati na učinak hormonskih kontracepcijskih pilula ili pomagala.
- Odmah recite svom liječniku ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek.

Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka Venclyxto u majčino mlijeko.

Plodnost

Prema rezultatima ispitivanja na životinjama, moguće je da Venclyxto uzrokuje neplodnost u muškaraca (malen broj ili izostanak spermija). To može utjecati na Vašu sposobnost za začete dijete. Obratite se svom liječniku za savjet o pohrani sperme prije nego započnete liječenje lijekom Venclyxto.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možda ćete se osjećati umorno ili imati omaglicu tijekom liječenja lijekom Venclyxto, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima. Ako se ovo dogodi, nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima ili raditi sa strojevima.

Venclyxto sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Venclyxto

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Ako imate KLL

Liječenje lijekom Venclyxto započet ćete primjenom male doze tijekom tjedan dana. Vaš će liječnik postupno povećavati dozu tijekom naredna 4 tjedna do pune standardne doze. Tijekom prva 4 tjedna svaki ćete tjedan dobivati novo pakiranje.

- početna doza je 20 mg (dvije tablete od 10 mg) jedanput na dan tijekom 7 dana
- doza će se povećati na 50 mg (jedna tableta od 50 mg) jedanput na dan tijekom 7 dana
- doza će se povećati na 100 mg (jedna tableta od 100 mg) jedanput na dan tijekom 7 dana
- doza će se povećati na 200 mg (dvije tablete od 100 mg) jedanput na dan tijekom 7 dana
- doza će se povećati na 400 mg (četiri tablete od 100 mg) jedanput na dan tijekom 7 dana.
 - Ako se budete liječili samo lijekom Venclyxto, nastavit ćete primati dozu od 400 mg na dan, koja je standardna doza, koliko god bude potrebno.
 - Ako se budete liječili lijekom Venclyxto u kombinaciji s rituksimabom, primat ćete dozu od 400 mg na dan tijekom 24 mjeseca.
 - Ako se budete liječili lijekom Venclyxto u kombinaciji s obinutuzumabom, primat ćete dozu od 400 mg na dan tijekom približno 10 mjeseci.

Možda će Vam trebati prilagoditi dozu zbog nuspojava. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate uzimati.

Ako imate AML

Liječenje lijekom Venclyxto započet ćete primjenom manje doze. Vaš će liječnik postupno povećavati dozu svakoga dana tijekom prvih 3 dana. Nakon 3 dana primit ćete punu standardnu dozu. Doza (tablete) se prima jednom dnevno.

Doze su navedene u tablici u nastavku

Dan	Dnevna doza lijeka Venclyxto
1	100 mg (jedna tableta od 100 mg)
2	200 mg (dvije tablete od 100 mg)
3 i dalje	400 mg (četiri tablete od 100 mg)

Liječnik će Vam davati lijek Venclyxto u kombinaciji s drugim lijekom (azacitidin ili decitabin). Nastavit ćete uzimati lijek Venclyxto u punoj dozi sve dok Vam se AML ne pogorša ili dok ne budete mogli uzimati lijek Venclyxto jer uzrokuje ozbiljne nuspojave.

Kako uzimati Venclyxto

- Uzmite tablete uz obrok približno u isto vrijeme svaki dan.
- Tablete progutajte cijele, s čašom vode.
- Nemojte ih žvakati, drobiti ni lomiti.
- Tijekom prvih dana ili tjedana liječenja tijekom povećavanja doze uzimajte tablete ujutro jer će to olakšati provođenje kontrolnih krvnih pretraga, ako one budu potrebne.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Venclyxto, nemojte uzeti dodatnu dozu taj dan. Uzmite sljedeću dozu sutradan u uobičajeno vrijeme. Ako imate poteškoća s uzimanjem ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

Pijte puno vode

Ako imate KLL

Vrlo je važno da pijete puno vode dok uzimate Venclyxto tijekom prvih 5 tjedana liječenja. To će pomoći da se razgradni produkti stanica raka uklone iz krvi kroz mokraću.

Trebate početi piti najmanje 1,5 – 2 litre vode na dan dva dana prije nego što počnete uzimati Venclyxto. U tu količinu možete uključiti i bezalkoholne i beskofeinske napitke, ali nemojte piti sokove od grejpa, gorkih naranči ili zvjezdastog voća (karambole). Trebate nastaviti piti najmanje 1,5 – 2 litre vode na dan kada počnete uzimati Venclyxto. Istu tu količinu vode (najmanje 1,5 – 2 litre na dan) pijte i dva dana prije te na dan povećanja doze.

Ako Vaš liječnik smatra da kod Vas postoji rizik od TLS-a, možda ćete se morati liječiti u bolnici kako bi se po potrebi omogućila primjena tekućina u venu, češće krvne pretrage i praćenje zbog mogućih nuspojava. Svrha toga je utvrditi možete li nastaviti sigurno uzimati ovaj lijek.

Ako imate AML

Vrlo je važno piti puno vode tijekom uzimanja lijeka Venclyxto, posebno na početku liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze. Pijenje vode pomoći će da se razgradni produkti stanica raka uklone iz krvi kroz mokraću. Ako se nalazite u bolnici, liječnik ili medicinska sestra dat će Vam tekućinu intravenski ako je to potrebno.

Ako uzmete više lijeka Venclyxto nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Venclyxto nego što ste trebali, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili odmah otiđite u bolnicu. Ponesite tablete i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Venclyxto

- Ako je od vremena kada obično uzimate dozu prošlo manje od 8 sati, uzmite dozu što je prije moguće.

- Ako je od vremena kada obično uzimate dozu prošlo više od 8 sati, nemojte uzeti dozu taj dan. Nastavite s primjenom sutradan prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Nemojte prestati uzimati Venclyxto

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće ozbiljne nuspojave:

Sindrom lize tumora (često – može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Prestanite uzimati Venclyxto i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma TLS-a:

- vrućicu ili zimicu
- mučninu ili povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili mutnu mokraću
- neobičan umor
- bol u mišićima ili nelagodu u zglobovima
- napadaje
- bol u truhu ili nadimanje trbuha

Nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija) i infekcije (vrlo često – može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Liječnik će Vam kontrolirati krvnu sliku tijekom liječenja lijekom Venclyxto. Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati rizik od infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj te bol ili žarenje pri mokrenju. Neke infekcije kao što su upala pluća ili infekcija krvi (sepsa) mogu biti ozbiljne i dovesti do smrti. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite znakove infekcije dok uzimate ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Ako imate KLL

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala pluća
- infekcija gornjih dišnih putova – znakovi uključuju curenje iz nosa, grlobolju ili kašalj
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- zatvor
- umor

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti
- povišene vrijednosti kalija
- povišene vrijednosti tjelesne soli (elektrolita) koja se zove fosfat
- snižene vrijednosti kalcija

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- teška infekcija u krvi (sepsa)
- infekcija mokraćnih putova
- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom (febrilna neutropenija)

Krvne pretrage mogu pokazati i:

- povišene vrijednosti kreatinina
- povišene vrijednosti ureje

Ako imate AML

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina ili povraćanje
- proljev
- rane u ustima
- osjećaj umora ili slabosti
- infekcija pluća ili krvi
- smanjen apetit
- bol u zglobovima
- omaglica ili nesvjestica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- krvarenje
- nizak krvni tlak
- infekcija mokraćnih putova
- gubitak tjelesne težine
- bol u trbuhu (abdomenu)

Krvne pretrage mogu pokazati i sljedeće

- smanjen broj trombocita (trombocitopenija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom (febrilna neutropenija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- povišena razina ukupnog bilirubina
- niska razina kalija u krvi

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- žučni kamenci ili infekcija žučnog mjehura

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Venclyxto

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Venclyxto sadrži

Djelatna tvar je venetoklaks.

- Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg venetoklaksa.
- Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg venetoklaksa.
- Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg venetoklaksa.

Drugi sastojci su:

- U jezgri tablete: kopovidon (K 28), polisorbitat 80 (E433), bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), bezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341 (ii)), natrijev stearilfumarat.

U film ovojnici:

- Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete: žuti željezov oksid (E172), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete: žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete: žuti željezov oksid (E172), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).

Kako Venclyxto izgleda i sadržaj pakiranja

Venclyxto 10 mg filmom obložena tableta je blijedožuta, okrugla tableta promjera 6 mm, s oznakom 'V' na jednoj strani i '10' na drugoj strani.

Venclyxto 50 mg filmom obložena tableta je bež, ovalna tableta duljine 14 mm, s oznakom 'V' na jednoj strani i '50' na drugoj strani.

Venclyxto 100 mg filmom obložena tableta je blijedožuta, ovalna tableta duljine 17,2 mm, s oznakom 'V' na jednoj strani i '100' na drugoj strani.

Venclyxto tablete dolaze u blisterima zapakiranim u kutije sa:

Venclyxto 10 mg filmom obložene tablete:

- 10 tableta (5 blistera, svaki s 2 tablete)
- 14 tableta (7 blistera, svaki s 2 tablete)

Venclyxto 50 mg filmom obložene tablete:

- 5 tableta (5 blistera, svaki s 1 tabletom)
- 7 tableta (7 blistera, svaki s 1 tabletom)

Venclyxto 100 mg filmom obložene tablete:

- 7 tableta (7 blistera, svaki s 1 tabletom)
- 14 tableta (7 blistera, svaki s 2 tablete)
- 112 (4 x 28) tableta (4 kutije sa 7 blistera, svaki s 4 tablete).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute <na Brailleovu pismu>, <u velikom fontu> ili <u obliku audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.