

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete  
Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete  
Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg venetoklaksa.

### Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg venetoklaksa.

### Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne tablete, premera 6 mm z oznako V na eni in 10 na drugi strani.

### Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete

Bež, podolgovate, bikonveksne tablete, dolge 14 mm in široke 8 mm z oznako V na eni in 50 na drugi strani.

### Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, podolgovate, bikonveksne tablete, dolge 17,2 mm in široke 9,5 mm z oznako V na eni in 100 na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Venclyxto v kombinaciji z obinutuzumabom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Venclyxto v kombinaciji z rituksimabom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.

Zdravilo Venclyxto kot monoterapija je indicirano za zdravljenje KLL:

- s prisotno delecijo 17p ali mutacijo TP53 pri odraslih bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralcem receptorske poti celic B oziroma pri katerih zdravljenje ni bilo uspešno, ali
- z odsotno delecijo 17p ali mutacijo TP53 pri odraslih bolnikih, pri katerih tako kemoimoterapija kot zdravljenje z zaviralcem receptorske poti celic B ni bilo uspešno.

Zdravilo Venclxyto v kombinaciji s hipometilacijsko učinkovino je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z na novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo (AML), ki niso primerni za intenzivno kemoterapijo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z venetoklaksom mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pri bolnikih, zdravljenih z venetoklaksom, se lahko razvije sindrom tumorske lize (TLS – Tumour Lysis Syndrome). Za preprečevanje in zmanjšanje tveganja za TLS je treba upoštevati informacije, opisane v tem poglavju, vključno z oceno tveganja, profilaktičnimi ukrepi, shemo titracije odmerka, laboratorijskimi preiskavami in medsebojnim delovanjem zdravil.

### Odmerjanje

#### Kronična limfocitna levkemija

##### *Shema titracije odmerka*

Začetni odmerek je 20 mg venetoklaksa enkrat na dan, 7 dni. Odmerek je treba v obdobju 5 tednov postopoma povečevati do dnevnega odmerka 400 mg kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Načrt za povečevanje odmerka pri bolnikih s KLL

<b>Teden</b>	<b>Dnevni odmerek venetoklaksa</b>
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5-tedenska shema titracije odmerka je načrtovana za postopno zmanjšanje tumorske obremenitve (delna odstranitev) in zmanjšanje tveganja za TLS.

##### *Venetoklaks v kombinaciji z obinutuzumabom*

Venetoklaks se daje skupno 12 ciklusov, vsak ciklus traja 28 dni: 6 ciklusov v kombinaciji z obinutuzumabom, ki jim sledi 6 ciklusov monoterpije z venetoklaksom.

Obinutuzumab se odmerja po 100 mg 1. dan 1. ciklusa, nato sledi 900 mg, ki jih lahko date 1. ali 2. dan. Sledijo odmerki po 1000 mg 8. in 15. dan 1. ciklusa in 1. dan vsakega naslednjega 28-dnevnega ciklusa, do skupno 6 ciklusov.

5-tedensko shemo titracije odmerka venetoklaksa (glejte preglednico 1) začnite na 22. dan 1. ciklusa in nadaljujte do 28. dne 2. ciklusa.

Po zaključeni titraciji odmerka po shemi, je priporočeni odmerek venetoklaksa 400 mg enkrat na dan od 1. dne 3. ciklusa obinutuzumaba do zadnjega dne 12. ciklusa.

##### *Odmerjanje venetoklaksa v kombinaciji z rituksimabom po titraciji*

Priporočeni odmerek venetoklaksa v kombinaciji z rituksimabom je 400 mg enkrat na dan (za podrobnosti o kombiniranem režimu zdravljenja glejte poglavje 5.1).

Rituksimab uporabite po tem, ko je bolnik zaključil s titracijo odmerka po shemi in je 7 dni prejel priporočeni dnevni odmerek 400 mg venetoklaksa.

Venetoklaks se jemlje 24 mesecev od 1. dne 1. ciklusa rituksimaba (glejte poglavje 5.1).

#### *Odmerjanje venetoklaksa v monoterapiji po titraciji*

Priporočeni odmerek venetoklaksa je 400 mg enkrat na dan. Z zdravljenjem se nadaljuje, dokler bolezen ne napreduje ali do tedaj, ko bolnik zdravljenja ne more več prenašati.

#### *Akutna mieloična levkemija*

Priporočeni režim odmerjanja venetoklaksa (vključno s titracijo odmerka) je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2: Načrt za povečevanje odmerka pri bolnikih z AML

<b>Dan</b>	<b>Dnevni odmerek venetoklaksa</b>
1.	100 mg
2.	200 mg
3. in poznejši	400 mg

Azacitidin je treba dajati intravensko ali subkutano v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (BSA – Body Surface Area) od 1. do 7. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa, in sicer od 1. dne 1. ciklusa.

Decitabin je treba dajati intravensko v odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> BSA od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa, in sicer od 1. dne 1. ciklusa.

Odmerjanje venetoklaksa se lahko prekine, če je to potrebno za obvladovanje hematoloških toksičnosti in normalizacijo krvne slike (glejte preglednico 6).

Zdravljenje z venetoklaksom v kombinaciji s hipometilacijsko učinkovino je treba nadaljevati do opaženega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

#### *Preprečevanje sindroma tumorske lize (TLS - Tumour Lysis Syndrome)*

Pri bolnikih, zdravljenih z venetoklaksom, se lahko pojavi TLS. Za specifične informacije o zdravljenju glede na indikacijo je treba prebrati ustrezno poglavje spodaj.

#### *Kronična limfocitna levkemija*

Venetoklaks lahko povzroči hitro zmanjšanje tumorja in tako predstavlja tveganje za TLS v začetni 5-tedenski fazi titracije odmerka pri vseh bolnikih s KLL ne glede na tumorsko obremenitev in druge značilnosti bolnika. Že v 6 do 8 urah po prvem odmerku venetoklaksa in ob vsakem povečanju odmerka se lahko skladno s TLS pojavijo spremembe v elektrolitih, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje. Za zmanjšanje tveganja za TLS je treba oceniti dejavnike za stopnjo tveganja za TLS na ravni bolnika ter bolnikom pred prvim odmerkom venetoklaksa zagotoviti profilaktično hidracijo in antihiperurikemike.

Tveganje za TLS je stalno prisotno in temelji na več dejavnikih, vključno s pridruženimi boleznimi, še zlasti pri zmanjšanem delovanju ledvic (očistek kreatinina [CrCl] <80 ml/min) in tumorski obremenitvi. Splenomegalija lahko prispeva k splošnemu tveganju za TLS. Tveganje se lahko zmanjša z zmanjšanjem tumorske obremenitve pri zdravljenju z venetoklaksom (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja z venetoklaksom je treba pri vseh bolnikih narediti oceno tumorske obremenitve, vključno z radiografskim vrednotenjem (npr. posnetek z računalniško tomografijo (CT)). Oceniti je treba rezultate krvnih preiskav (kalij, sečna kislina, fosfor, kalcij in kreatinin) in popraviti obstoječe nepravilnosti.

V preglednici 3 sta opisana priporočena profilaksa in spremljanje TLS med zdravljenjem z venetoklaksom na osnovi določitve tumorske obremenitve iz podatkov klinične študije (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je treba upoštevati vse bolnikove pridružene bolezni, da se zagotovi tveganju primerna profilaksa in spremljanje, bodisi ambulantno bodisi v bolnišnici.

Preglednica 3: Priporočena profilaksa pri TLS na osnovi tumorske obremenitve pri bolnikih s KLL

Tumorska obremenitev		Profilaksa		Spremljanje krvnih parametrov <sup>c,d</sup>
		Hidracija <sup>a</sup>	Antihiperurikemiki <sup>b</sup>	Okolje in pogostost ocen
Nizka	Vse LN < 5 cm IN ALC < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Peroralna (1,5–2 l)	Alopurinol	Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ob prvem odmerku 20 mg in 50 mg: pred odmerkom, 6 do 8 ur, 24 ur</li> <li>• Ob kasnejših povečanjih odmerka: pred odmerkom</li> </ul>
Srednja	Katera koli LN 5 cm do <10 cm ALI ALC ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Peroralna (1,5–2 l) in razmislite tudi o dodatni intravenski	Alopurinol	Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ob prvem odmerku 20 mg in 50 mg: pred odmerkom, 6 do 8 ur, 24 ur</li> <li>• Ob kasnejših povečanjih odmerka: pred odmerkom</li> <li>• Ob prvem odmerku 20 mg in 50 mg: Za bolnike s CrCl &lt; 80 ml/min razmislite o hospitalizaciji; glejte spodaj za spremljanje v bolnišnici</li> </ul>
Visoka	Katera koli LN ≥ 10 cm ALI ALC ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l IN katera koli LN ≥ 5 cm	Peroralna (1,5–2 l) in intravenska (150–200 ml/h, kot je tolerirano)	Alopurinol; pri povišanih izhodiščnih vrednostih sečne kisline razmislite o razburikazi	Bolnišnično <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ob prvem odmerku 20 mg in 50 mg: pred odmerkom, 4, 8, 12 in 24 ur</li> </ul> Ambulantno <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ob kasnejših povečanjih odmerka: pred odmerkom, 6 do 8 ur, 24 ur</li> </ul>

ALC = absolutno število limfocitov; CrCl = očistek kreatinina; LN = bezgavka.

<sup>a</sup>Bolnikom naročite, naj vsak dan pijejo vodo, z začetkom 2 dni pred in nato skozi celotno fazo titracije odmerka, zlasti pred odmerjanjem in vse dni na začetku odmerjanja ter ob vsakem kasnejšem povečanju odmerka. Pri bolnikih, ki ne prenašajo peroralne hidracije, je potrebna intravenska hidracija.

<sup>b</sup>Alopurinol ali zaviralec ksantinske oksidaze začnite dajati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z

venetoklaksom.

<sup>c</sup>Ocenite rezultate krvnih preiskav (kalij, sečna kislina, fosfor, kalcij in kreatinin); rezultate preglejte v dejanskem času.

<sup>d</sup>Ob kasnejših povečanjih odmerka krvne parametre spremljajte po 6 do 8 urah in po 24 urah pri bolnikih, pri katerih še vedno obstaja tveganje za TLS.

### Prilagoditve odmerka zaradi sindroma tumorske lize in drugih toksičnosti

#### *Kronična limfocitna levkemija*

Morda bo potrebna prekinitvev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka zaradi toksičnosti. Glejte preglednici 4 in 5 za priporočene prilagoditve odmerka zaradi toksičnosti, povezane z venetoklaksom.

Preglednica 4: Priporočene prilagoditve odmerka venetoklaksa zaradi toksičnosti<sup>a</sup> pri bolnikih s KLL

<b>Dogodek</b>	<b>Pojav</b>	<b>Ukrepanje</b>
Sindrom tumorske lize		
Spremembe v rezultatih krvnih preiskav ali simptomi, ki kažejo na TLS	Kateri koli	Zadržite odmerek naslednjega dne. Če se stanje popravi v 24 do 48 urah po zadnjem odmerku, zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom.
		Pri spremembah v rezultatih krvnih preiskav, za katere je potrebno več kot 48 ur, zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 5).
		V primerih kliničnega TLS <sup>b</sup> po izginotju znakov toksičnosti zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 5).

Ne-hematološke toksičnosti		
Ne-hematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje	1. pojav	Prekinite zdravljenje z venetoklaksom. Čim se toksičnost povrne na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost, se lahko zdravljenje z venetoklaksom ponovno uvede v enakem odmerku. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	2. in kasnejši pojavi	Prekinite zdravljenje z venetoklaksom. Ob ponovni uvedbi zdravljenja z venetoklaksom in po izginotju znakov toksičnosti upoštevajte smernice za zmanjšanje odmerka v preglednici 5. Zdravnik lahko zaradi previdnosti dodatno zmanjša odmerek.
Hematološke toksičnosti		
Nevtropenija 3. stopnje z okužbo ali vročino; ali hematološke toksičnosti 4. stopnje (razen limfopenije).	1. pojav	Prekinite zdravljenje z venetoklaksom. Za zmanjšanje tveganj okužbe, povezanih z nevtropenijo, se lahko skupaj z venetoklaksom daje granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), če je klinično indicirano. Ko se toksičnost povrne na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost, se lahko zdravljenje z venetoklaksom ponovno uvede v enakem odmerku.
	2. in kasnejši pojavi	Prekinite zdravljenje z venetoklaksom. Razmislite o uporabi G-CSF, če je klinično indicirano. Ob ponovni uvedbi zdravljenja z venetoklaksom in po izginotju znakov toksičnosti upoštevajte smernice za zmanjšanje odmerka v preglednici 5. Zdravnik lahko zaradi previdnosti dodatno zmanjša odmerek.
<p>Pri bolnikih, pri katerih je treba odmerek zmanjšati na manj kot 100 mg za več kot 2 tedna, razmislite o prekinitvi zdravljenja z venetoklaksom.</p> <p><sup>a</sup>Neželeni učinki so bili ocenjeni po merilih NCI CTCAE, različica 4.0.</p> <p><sup>b</sup>Klinični TLS je bil opredeljen kot laboratorijski TLS s kliničnimi posledicami, kot so akutna odpoved ledvic, srčne aritmije ali konvulzije in/ali nenadna smrt (glejte poglavje 4.8).</p>		

Preglednica 5: Prilagoditev odmerka zaradi TLS in drugih toksičnosti pri bolnikih s KLL

Odmerek ob prekinitvi (mg)	Odmerek ob ponovni uvedbi zdravljenja (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> S prilagojenim odmerkom je treba nadaljevati 1 teden, preden se odmerek poveča.	

Pri bolnikih, pri katerih je prekinitev odmerjanja v prvih 5 tednih titracije odmerka trajala več kot 1 teden oziroma več kot 2 tedna po zaključku faze titracije odmerka, je treba znova oceniti tveganje za TLS, da se določi, ali je ob vnovični uvedbi zdravljenja potrebno zmanjšati odmerek (npr. vse ali nekatere ravni titracije odmerka; glejte preglednico 5).

#### *Akutna mieloična levkemija*

Pri uporabi v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom je dnevni odmerek venetoklaksa treba titrirati 3 dni (glejte preglednico 2).

Upoštevati je treba spodaj navedene ukrepe za profilakso:

Pred začetkom zdravljenja z venetoklaksom mora biti število belih krvnih celic pri vseh bolnikih  $< 25 \times 10^9/l$ , lahko pa je pred zdravljenjem potrebna tudi citoredukcija.

Vsi bolniki morajo biti pred prejemom prvega odmerka venetoklaksa in med fazo titracije odmerka ustrezno hidrirani in prejeti antihiperurikemike.

Pred začetkom zdravljenja z venetoklaksom ocenite rezultate krvnih preiskav (kalij, sečna kislina, fosfor, kalcij in kreatinin) in popravite obstoječe nepravilnosti.

Pred prvim odmerkom, 6 do 8 ur po vsakem novem odmerku med titracijo in 24 ur po prvem končnem odmerku opravite krvne preiskave za TLS.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za TLS (npr. blasti v krvnem obtoku, visoko levkemično breme v kostnem mozgu, zvišane vrednosti laktat dehidrogenaze [LDH] pred zdravljenjem ali zmanjšano delovanje ledvic), je treba razmisliti o dodatnih ukrepih, vključno s pogostejšim laboratorijskim spremljanjem in zmanjšanjem začetnega odmerka venetoklaksa.

Pogosto preverjajte krvno sliko, dokler citopenije ne izzvenijo. Prilagajanje odmerka in prekinitve zdravljenja zaradi citopenij so odvisni od stanja remisije. Prilagoditve odmerka venetoklaksa zaradi neželenih učinkov so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov pri AML

Neželeni učinek	Čas pojava	Prilagoditev odmerka
<b>Hematološki neželeni učinki</b>		
Nevtropenija 4. stopnje (ANC $< 500$ /mikroliter) z ali brez zvišane telesne temperature ali okužbe; ali trombocitopenija 4. stopnje (število trombocitov $< 25 \times 10^3$ /mikroliter)	Pojavi se, preden je dosežena remisija. <sup>a</sup>	V večini primerov zaradi citopenije pred doseženo remisijo zdravljenja z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom ni treba prekiniti.
	Prvič se pojavi po doseženi remisiji in traja najmanj 7 dni.	Odložite naslednji ciklus zdravljenja z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom in spremljajte krvno sliko. Če je klinično indicirano, za nevtropenijo uvedite granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF – Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Po povrnitvi na 1. ali 2. stopnjo nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom venetoklaksa v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom.
	Ponovno se pojavi v poznejših ciklikih po doseženi remisiji in traja 7 dni ali dlje.	Odložite naslednji ciklus zdravljenja z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom in spremljajte krvno sliko. Če je klinično indicirano, za nevtropenijo uvedite G-CSF.



Neželeni učinek	Čas pojava	Prilagoditev odmerka
		Po povrnitvi na 1. ali 2. stopnjo nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom venetoklaksa v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom in med vsakim poznejšim ciklusom skrajšajte trajanje zdravljenja z venetoklaksom za 7 dni, tako da bo cikel trajal 21 dni namesto 28 dni. Za dodatne informacije glejte navodila za predpisovanje azacitidina.
<b>Nehematološki neželeni učinki</b>		
Nehematološki toksični učinki 3. ali 4. stopnje	Kadarkoli.	Če ne izzvenijo ob podporni oskrbi, zdravljenje z venetoklaksom prekinite. Po povrnitvi na 1. stopnjo ali izhodiščno raven nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom venetoklaksa.
<sup>a</sup> Razmislite o oceni kostnega mozga.		

#### Prilagoditve odmerka zaradi uporabe z zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba venetoklaksa z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A poveča izpostavljenost venetoklaksu (tj.  $C_{max}$  in AUC) in lahko poveča tveganje za TLS na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka ter za druge toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s KLL je sočasna uporaba venetoklaksa z močnimi zaviralci CYP3A kontraindicirana na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Če je treba pri katerem koli bolniku uporabiti zaviralec CYP3A, upoštevajte priporočila za obvladovanje interakcij med zdravili, ki so povzeta v preglednici 7. Bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede znakov toksičnosti in odmerke je morda potrebno dodatno prilagoditi. Odmerek venetoklaksa, ki se je uporabljal pred začetkom sočasnega zdravljenja z zaviralcem CYP3A, je treba znova uvesti 2 do 3 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Preglednica 7: Obvladovanje potencialnih interakcij med venetoklaksom in zaviralci CYP3A

Zaviralec	Faza	KLL	AML
<b>Močan zaviralec CYP3A</b>	začetek zdravljenja in faza titracije odmerka	kontraindiciran	1. dan – 10 mg 2. dan – 20 mg 3. dan – 50 mg 4. dan – 100 mg ali manj
	stalni dnevni odmerek (po fazi titracije odmerka)	Zmanjšajte odmerek venetoklaksa na 100 mg ali manj (oziroma za najmanj 75 %, če je bil odmerek že prilagojen zaradi drugih vzrokov).	
<b>Zmeren zaviralec CYP3A<sup>a</sup></b>	vse	Zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 50 %.	
<sup>a</sup> Pri bolnikih s KLL se izogibajte sočasni uporabi venetoklaksa z zmernimi zaviralci CYP3A na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka. Razmislite o drugih zdravilih ali zmanjšajte odmerek venetoklaksa, kot je opisano v tej preglednici.			

#### Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek venetoklaksa in od časa, ko ga običajno vzame, ni minilo več kot 8 ur, naj izpuščeni odmerek vzame čim prej še isti dan. Če je bolnik izpustil odmerek in od časa, ko ga običajno vzame, mine več kot 8 ur, naj ne vzame izpuščenega odmerka in naj naslednji dan nadaljuje z običajno shemo odmerjanja.

Če bolnik po vzetem odmerku bruha, naj ta dan ne vzame dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek je treba vzeti naslednji dan ob običajnem času.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih (stari  $\geq 65$  let) ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

#### *Okvara ledvic*

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ) bodo morda potrebovali bolj intenzivno profilakso in spremljanje, da se zmanjša tveganje za TLS na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka (glejte »Preprečevanje sindroma tumorske lize (TLS - Tumour Lysis Syndrome)« zgoraj). Venetoklaks se sme dajati bolnikom s hudo okvaro ledvic ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  in  $< 30 \text{ ml/min}$ ) le, če koristi prevladajo nad tveganji. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti zaradi povečanega tveganja za TLS (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  in  $< 90 \text{ ml/min}$ ) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni priporočljiva. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba bolj skrbno spremljati glede znakov toksičnosti na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se priporoča zmanjšanje odmerka za vsaj 50 % skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost venetoklaksa pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Venclyxto so za peroralno uporabo. Bolnike je treba poučiti, naj tablete pogoltnejo cele z vodo, vsak dan ob približno istem času. Tablete je potrebno vzeti ob obroku, tako se izognemo tveganju za pomanjkanje učinkovitosti (glejte poglavje 5.2). Tablet se ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti, preden se jih pogoltne.

Med fazo titracije odmerka je treba venetoklaks vzeti zjutraj, da se olajša izvajanje laboratorijskih preiskav.

Med zdravljenjem z venetoklaksom se je treba izogibati izdelkom iz grenivke, seviljskim pomarančam in zvezdnemu sadežu (karamboli) (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba venetoklaksa z močnimi zaviralci CYP3A na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka pri bolnikih s KLL (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba preparatov, ki vsebujejo šentjanževko, pri vseh bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Sindrom tumorske lize

Do sindroma tumorske lize, vključno s smrtnimi dogodki in odpovedjo ledvic, ki je zahtevala dializo, je prišlo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z venetoklaksom (glejte poglavje 4.8).

Venetoklaks lahko povzroči hitro zmanjšanje tumorja in tako sproži tveganje za TLS na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka. Spremembe v elektrolitih, ki so skladne s TLS in zahtevajo takojšnje ukrepanje, se lahko pojavijo že v 6 do 8 urah po prvem odmerku venetoklaksa in ob vsakem povečanju odmerka. Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o TLS, vključno s smrtnimi dogodki, po enem 20-mg odmerku venetoklaksa. Za preprečevanje in zmanjšanje tveganja za TLS je treba upoštevati informacije, opisane v poglavju 4.2, vključno z oceno tveganja, profilaktičnimi ukrepi, shemo titracije odmerka in prilagoditve odmerka, laboratorijskimi preiskavami in medsebojnim delovanjem zdravil.

Tveganje za TLS je stalno prisotno in temelji na več dejavnikih, vključno s pridruženimi boleznimi (še zlasti zmanjšanim delovanjem ledvic), tumorsko obremenitvijo in splenomegalijo pri KLL

Vse bolnike je treba oceniti glede tveganja in dobiti morajo ustrezno profilakso za TLS, vključno s hidracijo in antihiperurikemiki. Rezultate krvnih preiskav je treba spremljati in ob nepravilnostih takoj ustrezno ukrepati. Ob povečanju celokupnega tveganja je treba uporabiti bolj intenzivne ukrepe (intravensko hidracijo, pogosto spremljanje, hospitalizacijo). Odmerjanje naj se prekine, če je potrebno; ob ponovni uvedbi zdravljenja z venetoklaksom je treba upoštevati smernice glede prilagajanja odmerka (glejte preglednici 4 in 5). Upoštevajte navodila za »Preprečevanje sindroma tumorske lize (TLS - Tumour Lysis Syndrome)« (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba tega zdravila z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A poveča izpostavljenost venetoklaksu in lahko poveča tveganje za TLS na začetku zdravljenja in med fazo titracije odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Tudi zaviralci P-gp ali BCRP lahko povečajo izpostavljenost venetoklaksu (glejte poglavje 4.5).

##### Nevtropenija in okužbe

Pri bolnikih s KLL so pri bolnikih, ki so se zdravili z venetoklaksom, poročali o nevtropeniji 3. ali 4. stopnje v študijah kombinacije z rituksimabom ali obinutuzumabom in v študijah z monoterapijo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z AML je pred zdravljenjem pogosto prisotna nevtropenija 3. ali 4. stopnje. Število nevtrofilcev se lahko pri uporabi venetoklaksa v kombinaciji s hipometilacijsko učinkovino poslabša. Nevtropenija se lahko ponovno pojavi med poznejšimi cikli zdravljenja.

Skozi celotno obdobje zdravljenja je treba spremljati kompletno krvno sliko. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo je priporočljivo prekiniti odmerjanje ali zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o resnih okužbah, vključno s pojavom sepse s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Potrebno je spremljanje kakršnih koli znakov in simptomov okužbe. Ob sumu na okužbo je potrebno takojšnje zdravljenje, vključno z antibiotiki, prekinitvijo ali ustreznim zmanjšanjem odmerka in uporabo ravnih faktorjev (npr. G-CSF) (glejte poglavje 4.2).

## Imunizacija

Varnosti in učinkovitosti imunizacije z živimi oslabljenimi cepivi med ali po zdravljenju z venetoklaksom niso preučevali. Živih cepiv se ne sme dajati med zdravljenjem in pozneje, vse do povrnitve celic B.

## Induktorji CYP3A

Sočasno dajanje induktorjev CYP3A4 lahko vodi v zmanjšano izpostavljenost venetoklaksu in posledično tveganje za pomanjkanje učinkovitosti. Sočasni uporabi venetoklaksa z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 se je potrebno izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

## Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem venetoklaksa uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

## Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Venetoklaks se presnavlja predvsem s CYP3A.

### Učinkovine, ki lahko spremenijo plazemske koncentracije venetoklaksa

#### Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje 400 mg ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A, P-gp in BCRP, enkrat na dan 7 dni, je pri 11 bolnikih povečalo  $C_{max}$  venetoklaksa na 2,3-kratno vrednost in AUC na 6,4-kratno vrednost. Sočasno dajanje ritonavirja, močnega zaviralca CYP3A in P-gp, v odmerku 50 mg enkrat na dan 14 dni je pri 6 zdravih osebah povečalo  $C_{max}$  venetoklaksa na 2,4-kratno vrednost in AUC na 7,9-kratno vrednost. V primerjavi s samostojnim odmerkom 400 mg venetoklaksa je sočasna uporaba 300 mg posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A in P-gp, z venetoklaksom v odmerku 50 mg oziroma 100 mg v obdobju 7 dni pri 12 bolnikih povečala  $C_{max}$  venetoklaksa na 1,6-kratno oziroma 1,9-kratno vrednost in AUC na 1,9-kratno oziroma 2,4-kratno vrednost. Sočasno dajanje venetoklaksa z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 predvideno AUC venetoklaksa poveča v povprečju za 5,8- do 7,8-krat.

Pri bolnikih, pri katerih je potrebna sočasna uporaba venetoklaksa z močnimi zaviralci CYP3A (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, ritonavirjem) ali zmernimi zaviralci CYP3A (npr. ciprofloksacinom, diltiazemom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom), je treba venetoklaks odmerjati v skladu s preglednico 7. Bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede znakov toksičnosti in odmerek je morda potrebno dodatno prilagoditi. Odmerek venetoklaksa, ki se je uporabljal pred začetkom zdravljenja z zaviralcem CYP3A, je treba znova uvesti 2 do 3 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralcem (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z venetoklaksom se je treba izogibati izdelkom iz grenivke, seviljskim pomarančam in zvezdnemu sadežu (karamboli), ker vsebujejo zaviralce CYP3A.

#### Zaviralci P-gp in BCRP

Venetoklaks je substrat za P-gp in BCRP. Sočasno dajanje 600 mg enkratnega odmerka rifampicina, zaviralca P-gp, je pri 11 zdravih osebah povečalo  $C_{max}$  venetoklaksa za 106 % in AUC za 78 %. Sočasni uporabi venetoklaksa z zaviralci P-gp in BCRP na začetku in med fazo titracije odmerka se je

potrebno izogibati; če je uporaba zaviralcev P-gp in BCRP nujna, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

#### Induktorji CYP3A

Sočasno dajanje 600 mg rifampicina, močnega induktorja CYP3A, enkrat na dan 13 dni, je pri 10 zdravih osebah zmanjšalo  $C_{\max}$  venetoklaksa za 42 % in AUC za 71 %. Sočasni uporabi venetoklaksa z močnimi induktorji CYP3A (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom) ali zmernimi induktorji CYP3A (npr. bozentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom) se je treba izogibati. Treba je razmisliti o alternativnih zdravljenjih z manjšo indukcijo CYP3A. Preparati, ki vsebujejo šentjanževko, so med zdravljenjem z venetoklaksom kontraindicirani, ker je učinkovitost lahko zmanjšana (glejte poglavje 4.3).

#### Azitromicin

V študiji medsebojnega delovanja zdravil pri dvanajstih zdravih osebah, ki so jim prvi dan sočasno dali 500 mg azitromicina, v naslednjih 4 dneh pa 250 mg azitromicina enkrat na dan, se je  $C_{\max}$  venetoklaksa zmanjšala za 25 % in AUC za 35 %. Pri kratkotrajni uporabi azitromicina sočasno z venetoklaksom prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Učinkovine, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine

Glede na analizo populacijske farmakokinetike učinkovine, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorjev H<sub>2</sub>, antacidi), ne vplivajo na biološko razpoložljivost venetoklaksa.

#### Izmenjevalci žolčnih kislin

Sočasno dajanje izmenjevalcev žolčnih kislin z venetoklaksom ni priporočljivo, saj lahko zmanjša absorpcijo venetoklaksa. Če se izmenjevalce žolčnih kislin daje sočasno z venetoklaksom, je potrebno upoštevati povzetek glavnih značilnosti zdravila za izmenjevalce žolčnih kislin, da se zmanjša tveganje za interakcijo, venetoklaks pa je potrebno dati vsaj 4-6 ur po izmenjevalcu.

#### Učinkovine, katerih koncentracije v plazmi se lahko spremenijo zaradi venetoklaksa

##### Varfarin

V študiji medsebojnega delovanja zdravil pri treh zdravih prostovoljcih, ki so jim dali enkratni odmerki 400 mg venetoklaksa s 5 mg varfarina, je prišlo do povečanja  $C_{\max}$  in AUC R-varfarina ter S-varfarina za 18 % do 28 %. Ker venetoklaks ni bil odmerjan do stalnega odmerka, se pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, priporoča skrbno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

##### Substrati P-gp, BCRP in OATP1B1

Venetoklaks je zaviralec P-gp, BCRP in OATP1B1 *in vitro*. V študiji medsebojnega delovanja zdravil je dajanje enkratnega odmerka 100 mg venetoklaksa z 0,5 mg digoksina, substratom P-gp, povečalo  $C_{\max}$  digoksina za 35 % in AUC digoksina za 9 %. Sočasnemu dajanju P-gp ali BCRP substratov z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, everolimus, sirolimus) z venetoklaksom se je treba izogibati.

Če je uporaba P-gp ali BCRP substrata z ozkim terapevtskim indeksom nujna, ga je treba uporabiti previdno. Peroralno dajan P-gp ali BCRP substrat, ki je občutljiv na inhibicijo v gastrointestinalnem traktu (npr. dabigatraneteksilat), mora biti dan kolikor se da ločeno od dajanja venetoklaksa, da se s tem zmanjša možno interakcijo.

Če se statin (OATP substrat) daje sočasno z venetoklaksom, je priporočljivo skrbno spremljanje s statini povezane toksičnosti.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske se morajo izogniti zanositvi med jemanjem zdravila Venclxyto in še vsaj 30 dni po končanem zdravljenju. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem venetoklaks in še 30 dni po končanem zdravljenju uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije. Trenutno ni znano, ali lahko venetoklaks zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, zato naj ženske k hormonski kontracepciji dodajo še pregradno metodo.

### Nosečnost

Na podlagi študij embriofetalne toksičnosti na živalih (glejte poglavje 5.3) lahko venetoklaks, če se ga da nosečnicam, škoduje plodu.

Ni dovolj ustreznih in dobro preverjenih podatkov o uporabi venetoklaks pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba venetoklaks ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite kontracepcije.

### Dojenje

Ni znano ali se venetoklaks ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Venclxyto je treba dojenje prekiniti.

### Plodnost

Podatki o vplivu venetoklaks na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Na podlagi toksičnosti za testise pri psih pri klinično pomembni izpostavljenosti lahko zdravljenje z venetoklaksom vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja se je pri nekaterih moških bolnikih smiselno posvetovati o shranitvi semenske tekočine.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Venclxyto nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali venetoklaks, so poročali o utrujenosti in omotici, kar je treba upoštevati, ko se ocenjuje bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

#### Kronična limfocitna levkemija

Celoten varnostni profil zdravila Venclxyto temelji na podatkih 758 bolnikov s KLL, ki so v kliničnih študijah bili zdravljeni z venetoklaksom v kombinaciji z obinutuzumabom ali rituksimabom ali z monoterapijo. Analiza varnosti je vključevala bolnike iz dveh študij 3. faze (CLL14 in MURANO), iz dveh študij 2. faze (M13-982 in M14-032) in ene študije 1. faze (M12-175). CLL14 je bila randomizirana, kontrolirana študija, v kateri je 212 bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL in pridruženimi boleznimi, prejelo venetoklaks v kombinaciji z obinutuzumabom. MURANO je bila randomizirana, kontrolirana študija, v kateri je 194 bolnikov s predhodno zdravljeno KLL, prejelo venetoklaks v kombinaciji z rituksimabom. V študijah 1. faze in 2. faze je bilo 352 bolnikov s

predhodno zdravljeno KLL zdravljenih z venetoklaksom v monoterapiji, vključno z 212 bolniki z delecijo 17p in 146 bolniki, pri katerih zdravljenje z zaviralcem receptorske poti celic B ni bilo uspešno.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 20\%$ ) katere koli stopnje pri bolnikih, ki so prejeli venetoklaks v študijah kombinacije z obinutuzumabom ali rituksimabom, so bili nevtropenija, driska in okužbe zgornjih dihal. V študijah z monoterapijo so bili najpogostejši neželeni učinki nevtropenija/zmanjšano število nevtrofilcev, driska, navzea, anemija, utrujenost in okužbe zgornjih dihal.

Najpogosteje poročani resni neželeni učinki ( $\geq 2\%$ ) pri bolnikih, ki so prejeli venetoklaks v kombinaciji z obinutuzumabom ali rituksimabom, so bili pljučnica, sepsa, febrilna nevtropenija in TLS. V študijah z monoterapijo sta bila najpogosteje poročana resna neželena učinka ( $\geq 2\%$ ) pljučnica in febrilna nevtropenija.

### Akutna mieloična levkemija

Splošni varnostni profil zdravila Venclxyto temelji na podatkih, pridobljenih pri 314 bolnikih z na novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo (AML), ki so jih v kliničnih študijah zdravili z venetoklaksom v kombinaciji s hipometilacijsko učinkovino (azacitidinom ali decitabinom) (randomizirana študija 3. faze VIALE-A in nerandomizirana študija 1. faze M14-358).

V študiji VIALE-A so bili neželeni učinki katere koli stopnje, ki so se najpogosteje pojavljali ( $\geq 20\%$ ) pri bolnikih, ki so prejeli venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, trombocitopenija, nevtropenija, febrilna nevtropenija, navzea, driska, bruhanje, anemija, utrujenost, pljučnica, hipokaliemija in pomanjkanje apetita.

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ( $\geq 5\%$ ) pri bolnikih, ki so prejeli venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, so bili febrilna nevtropenija, pljučnica, sepsa in krvavitev. V študiji M14-358 so bili neželeni učinki katere koli stopnje, ki so se najpogosteje pojavljali ( $\geq 20\%$ ) pri bolnikih, ki so prejeli venetoklaks v kombinaciji z decitabinom, trombocitopenija, febrilna nevtropenija, navzea, krvavitev, pljučnica, driska, utrujenost, omotica/sinkopa, bruhanje, nevtropenija, hipotenzija, hipokaliemija, pomanjkanje apetita, glavobol, bolečina v trebuhu in anemija. Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ( $\geq 5\%$ ), so bili febrilna nevtropenija, pljučnica, bakteriemija in sepsa.

Stopnja 30-dnevne umrljivosti v študiji VIALE-A je bila 7,4 % (21/283) pri uporabi venetoklaksa v kombinaciji z azacitidinom in 6,3 % (9/144) v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji z azacitidinom.

Stopnja 30-dnevne umrljivosti v študiji M14-358 z venetoklaksom v kombinaciji z decitabinom je bila 6,5 % (2/31).

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Kronična limfocitna levkemija

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Venclxyto v kombinaciji z obinutuzumabom, rituksimabom ali v monoterapiji pri bolnikih s KLL, so povzete v preglednici 8.

Preglednica 8: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih s KLL, ki so se zdravili z venetoklakksom

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Vse stopnje<sup>a</sup></b>	<b>Stopnja <math>\geq 3^a</math></b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti	pljučnica okužbe zgornjih dihal	
	pogosti	sepsa okužbe sečil	sepsa pljučnica okužbe sečil okužbe zgornjih dihal
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zelo pogosti	nevtropenija anemija limfopenija	nevtropenija anemija
	pogosti	febrilna nevtropenija	febrilna nevtropenija limfopenija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti	hiperkaliemija hiperfosfatemija hipokalcemija	
	pogosti	sindrom tumorske lize hiperurikemija	sindrom tumorske lize hiperkaliemija hiperfosfatemija hipokalcemija hiperurikemija
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti	driska bruhanje navzea konstipacija	
	pogosti		driska bruhanje navzea
	občasni		konstipacija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	utrujenost	
	pogosti		utrujenost
<b>Preiskave</b>	pogosti	povečana vrednost kreatinina v krvi	
	občasni		povečana vrednost kreatinina v krvi
<sup>a</sup> Poroča se samo o najvišji pogostnosti, ugotovljeni v študijah (na podlagi študij CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 in M12-175).			

### Akutna mieloična levkemija

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Venclxyto v kombinaciji s hipometilacijsko učinkovino pri bolnikih z AML, so povzete v preglednici 9.



Preglednica 9: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnikih z AML, ki so se zdravili z venetoklakksom

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Vse stopnje<sup>a</sup></b>	<b>Stopnja <math>\geq 3^a</math></b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti	pljučnica <sup>b</sup> sepsa <sup>b</sup> okužbe sečil	pljučnica <sup>b</sup> sepsa <sup>b</sup>
	pogosti		okužbe sečil
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zelo pogosti	nevtropenija <sup>b</sup> febrilna nevtropenija anemija <sup>b</sup> trombocitopenija <sup>b</sup>	nevtropenija <sup>b</sup> febrilna nevtropenija anemija <sup>b</sup> trombocitopenija <sup>b</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti	hipokaliemija pomanjkanje apetita	hipokaliemija
	pogosti	sindrom tumorske lize	pomanjkanje apetita
	občasni		sindrom tumorske lize
<b>Bolezni živčevja</b>	zelo pogosti	omotica/sinkopa <sup>b</sup> glavobol	
	pogosti		omotica/sinkopa <sup>b</sup>
	občasni		glavobol
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti	hipotenzija krvavitev <sup>b</sup>	krvavitev <sup>b</sup>
	pogosti		hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	zelo pogosti	dispneja	
	pogosti		dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti	navzea driska bruhanje stomatitis bolečina v trebuhu	
	pogosti		navzea driska bruhanje
	občasni		stomatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	pogosti	holecistitis/holelitiaza <sup>b</sup>	holecistitis/holelitiaza <sup>b</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	zelo pogosti	artralgija	
	občasni		artralgija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	utrujenost astenija	
	pogosti		utrujenost astenija

<b>Preiskave</b>	zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase zvišane vrednosti bilirubina v krvi	
	pogosti		zmanjšanje telesne mase zvišane vrednosti bilirubina v krvi
<sup>a</sup> Navedena je samo največja pogostnost, ki so jo opazili v študijah (na podlagi študij VIALE-A in M14-358). <sup>b</sup> Vključuje več izrazov za neželene učinke.			

### Prekinitve zdravljenja in zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

#### *Kronična limfocitna levkemija*

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 16 % bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom v kombinaciji z obinutuzumabom ali rituksimabom, v CLL14 oziroma MURANO študiji. V študijah z monoterapijo z venetoklaksom je prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri 11 % bolnikov.

Do zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 21 % bolnikov zdravljenih s kombinacijo venetoklaksa in obinutuzumaba v CLL14 študiji in pri 15 % bolnikov zdravljenih s kombinacijo venetoklaksa in rituksimaba v MURANO študiji ter pri 14 % bolnikov zdravljenih z venetoklaksom v študijah z monoterapijo.

V študiji CLL14 je prišlo do prekinitve odmerka zaradi neželenih učinkov pri 74 % bolnikov zdravljenih s kombinacijo venetoklaksa in obinutuzumaba, v študiji MURANO pa je prišlo do prekinitve odmerka zaradi neželenih učinkov pri 71 % bolnikov zdravljenih s kombinacijo venetoklaksa in rituksimaba; najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitve odmerka venetoklaksa, je bila nevtropenija (41 % v študiji CLL14 in 43 % v študiji MURANO). V študijah z monoterapijo z venetoklaksom je prišlo do prekinitve odmerka zaradi neželenih učinkov pri 40 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitve odmerka, je bila nevtropenija (5 %).

#### *Akutna mieloična levkemija*

V študiji VIALE-A je do prenehanja zdravljenja z venetoklaksom zaradi neželenih učinkov prišlo pri 24 % bolnikov, ki so jih zdravili s kombinacijo venetoklaksa in azacitidina. Do zmanjšanj odmerka venetoklaksa zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 2 % bolnikov. Do prekinitve odmerjanja venetoklaksa zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 72 % bolnikov. Med bolniki, ki so dosegli stanje, ko levkemija ni bila več prisotna v kostnem mozgu, jih je 53 % imelo prekinitve odmerjanja zaradi ANC < 500/mikroliter. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve odmerjanja (> 10 %) venetoklaksa, so bili febrilna nevtropenija, nevtropenija, pljučnica in trombocitopenija.

V študiji M14-358 je do prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri 26 % bolnikov, ki so jih zdravili s kombinacijo venetoklaksa in decitabina. Do zmanjšanj odmerka zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 6 % bolnikov. Do prekinitve odmerjanja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 65 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve odmerjanja ( $\geq 5$  %) venetoklaksa, so bili febrilna nevtropenija, nevtropenija/zmanjšano število nevtrofilcev, pljučnica, zmanjšano število trombocitov in zmanjšano število belih krvnih celic.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Sindrom tumorske lize

Sindrom tumorske lize je pomembno ugotovljeno tveganje ob začetku zdravljenja z venetoklaksom.

### *Kronična limfocitna levkemija*

V začetni 1. fazi študij za določanje odmerka, ki so imele krajšo fazo titracije (2 do 3 tedne) in večji začetni odmerek, je bila pojavnost TLS 13 % (10/77; 5 laboratorijskih TLS; 5 kliničnih TLS), vključno z 2 smrtnima primeroma in 3 primeri akutne odpovedi ledvic, 1 od teh je zahteval dializo.

Tveganje za TLS se je zmanjšalo po reviziji režima odmerjanja in prilagoditvi profilakse ter ukrepov za spremljanje bolnika. V kliničnih študijah z venetoklaksom so bili bolniki s katero koli bezgavko, ki je merila  $\geq 10$  cm, ali tisti z  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$  in katero koli bezgavko, ki je merila  $\geq 5$  cm, hospitalizirani, da je bila možna intenzivnejša hidracija in spremljanje na prvi dan odmerjenja 20 mg in 50 mg med fazo titracije (glejte poglavje 4.2).

Pri 168 bolnikih s KLL, ki so zdravljenje začeli z dnevni odmerkom 20 mg ter ga nato v 5 tednih povečali do 400 mg v študijah M13-982 in M14-032, je bil delež TLS 2 %. Vsi primeri TLS so bili laboratorijski (laboratorijske nepravilnosti, ki so ustrezale  $\geq 2$  od naslednjih kriterijev in so se pojavile v 24 urah: kalij  $> 6$  mmol/l, sečna kislina  $> 476$   $\mu$ mol/l, kalcij  $< 1,75$  mmol/l ali fosfor  $> 1,5$  mmol/l; ali so bili poročani kot primeri TLS) in so se zgodili pri bolnikih, ki so imeli bezgavk(o)e  $\geq 5$  cm ali  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ . Pri teh bolnikih niso opazili nobenega primera TLS s kliničnimi posledicami kot so akutna odpoved ledvic, srčne aritmije ali nenadna smrt in/ali napadi krčev. Vsi bolniki so imeli  $CrCl \geq 50$  ml/min.

V odprti, randomizirani študiji 3. faze (MURANO), je bila pojavnost TLS 3 % (6/194) pri bolnikih zdravljenih z venetoklaksom + rituksimabom. Po vključitvi 77/389 bolnikov v študijo, je bil protokol spremenjen tako, da so se vključili sedanja profilaksa TLS in ukrepi spremljanja, ki so opisani v poglavju Odmerjanje (glejte poglavje 4.2). Vsi primeri TLS so se pojavili med fazo titracije odmerka venetoklaksa in so bili odpravljeni v dveh dneh. Vseh šest bolnikov je zaključilo titracijo odmerka in doseglo priporočeni dnevni odmerek 400 mg venetoklaksa. Pri bolnikih, ki so sledili sedanji 5-tedenski shemi titracije odmerka in profilaksi TLS ter ukrepom spremljanja, niso opazili nobenega kliničnega TLS (glejte poglavje 4.2). Laboratorijske nepravilnosti stopnje  $\geq 3$ , ki so pomembne za TLS, so bile hiperkaliemija 1 %, hiperfosfatemija 1 % in hiperurikemija 1 %.

V odprti, randomizirani študiji 3. faze (CLL14), je bila pojavnost TLS 1,4 % (3/212) pri bolnikih zdravljenih z venetoklaksom + obinutuzumabom. Vsi trije primeri TLS so bili odpravljeni in niso privedli do umika iz študije. V dveh primerih so uporabo obinutuzumaba odložili zaradi primerov TLS.

Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o TLS, vključno s smrtnimi dogodki, po enem 20-mg odmerku venetoklaksa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### *Akutna mieloična levkemija*

V randomizirani študiji 3. faze (VIALE-A) z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom je bila pojavnost TLS 1,1 % (3/283, 1 klinična TLS). V študiji sta bila poleg standardne profilakse in ukrepov spremljanja potrebna zmanjšanje števila belih krvnih celic na  $< 25 \times 10^9/l$  pred začetkom zdravljenja z venetoklaksom in režim titracije odmerka (glejte poglavje 4.2). Vsi primeri TLS so se pojavili med fazo titracije odmerka.

V študiji M14-358 pri uporabi venetoklaksa v kombinaciji z decitabinom niso poročali o dogodkih laboratorijske ali klinične TLS.

### *Nevtropenija in okužbe*

Nevtropenija je ugotovljeno tveganje pri zdravljenju z venetoklaksom.

### *Kronična limfocitna levkemija*

V študiji CLL14 so poročali o nevtropeniji (vse stopnje) pri 58 % bolnikov zdravljenih z venetoklaksom + obinutuzumabom. Pri 41 % bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom + obinutuzumabom, je bila potrebna prilagoditev odmerka in pri 2 % bolnikov je zaradi nevtropenije prekinjeno zdravljenje z venetoklaksom. O nevtropeniji 3. stopnje so poročali pri 25 % bolnikov in o nevtropeniji 4. stopnje pri 28 % bolnikov. Povprečno trajanje nevtropenije 3. ali 4. stopnje je bilo 22 dni (razpon od 2 do 363 dni). Poročali so o febrilni nevtropeniji pri 6 % bolnikov, o okužbah stopnje  $\geq 3$  pri 19 % bolnikov in o resnih okužbah pri 19 % bolnikov. Do smrti zaradi okužbe je prišlo pri 1,9 % bolnikov med zdravljenjem ter pri 1,9% bolnikov po prekinitvi zdravljenja.

V študiji MURANO so poročali o nevtropeniji (vse stopnje) pri 61 % bolnikov zdravljenih z venetoklaksom in rituksimabom. Pri 43 % bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom + rituksimabom, je prišlo do prekinitve odmerka in 3 % bolnikov je zaradi nevtropenije prenehalo z zdravljenjem z venetoklaksom. O nevtropeniji 3. stopnje so poročali pri 32 % bolnikov in o nevtropeniji 4. stopnje pri 26 % bolnikov. Mediana trajanja nevtropenije 3. ali 4. stopnje je bila 8 dni (razpon: 1 do 712 dni). Pri zdravljenju z venetoklaksom + rituksimabom so poročali o febrilni nevtropeniji pri 4 % bolnikov, o okužbah stopnje  $\geq 3$  pri 18 % bolnikov in o resnih okužbah pri 21 % bolnikov.

### *Akutna mieloična levkemija*

V študiji VIALE-A so pri 45 % bolnikov poročali o nevtropeniji  $\geq 3$ . stopnje. V skupini, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo v kombinaciji z azacitidinom: febrilni nevtropeniji pri 42 % v primerjavi z 19 %, okužbah  $\geq 3$ . stopnje pri 64 % v primerjavi z 51 % in resnih okužbah pri 57 % v primerjavi s 44 %.

V študiji M14-358 so o nevtropeniji poročali pri 35 % (vse stopnje) in 35 % (3. in 4. stopnja) bolnikov v skupini, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z decitabinom.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za venetoklaks ni specifičnega antidota. Bolnike, pri katerih je prišlo do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno spremljati in jim nuditi ustrezno podporno zdravljenje. Med fazo titracije odmerka je treba zdravljenje prekiniti in bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov TLS (zvišana telesna temperatura, mrzlica, navzea, bruhanje, zmedenost, kratka sapa, napadi krčev, neenakomeren srčni utrip, temen ali moten urin, nenavadna utrujenost, bolečina v mišicah ali sklepih, bolečina v trebuhu in napihnjenost) poleg drugih toksičnosti (glejte poglavje 4.2). Glede na velik volumen distribucije venetoklaksa in obsežno vezavo na beljakovine, je malo verjetno, da bi z dializo dosegli pomembno odstranitev venetoklaksa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX52

## Mehanizem delovanja

Venetoklaks je močan, selektiven zaviralec anti-apoptotične beljakovine limfoma celic B (BCL)-2. Prekomerna izraženost BCL-2 je bila dokazana v celicah KLL in AML, kjer posreduje preživetje tumorskih celic in je povezana z odpornostjo proti kemoterapevtikom. Venetoklaks se neposredno veže na BH3-vezavno mesto BCL-2 in izpodrine proapoptotične beljakovine, ki vsebujejo motiv BH3, npr. BIM. S tem sproži permeabilizacijo zunanje mitohondrijske membrane (MOMP - Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization), aktivacijo kaspaze in programirano celično smrt. V predkliničnih študijah je venetoklaks izkazal citotoksično aktivnost v tumorskih celicah s prekomerno izraženim BCL-2.

## Farmakodinamični učinki

### Srčna elektrofiziologija

Vpliv večkratnih odmerkov do 1200 mg venetoklaksa enkrat na dan na interval QTc so ocenili v odprti študiji z eno skupino 176 bolnikov. Venetoklaks ni vplival na interval QTc in ugotovili niso nobene povezave med izpostavljenostjo venetoklaksu in spremembo intervala QTc.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Kronična limfocitna levkemija

*Venetoklaks v kombinaciji z obinutuzumabom za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL, - študija BO25323 (CLL14)*

V randomizirani (1:1), multicentrični, odprti študiji 3. faze so ocenili učinkovitost in varnost venetoklaksa + obinutuzumaba v primerjavi z obinutuzumabom + klorambucilom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL in pridruženimi boleznimi (skupni rezultat lestvice kumulativne ocene bolezni (Cumulative Illness Rating Scale - [CIRS] > 6 ali očistek kreatinina [CrCl] < 70 ml/min). Bolnike v študiji so pred dajanjem obinutuzumaba ocenili glede tveganja za TLS in prejeli so ustrezno profilakso. Vsi bolniki so 1. dan 1. ciklusa prejeli 100 mg obinutuzumaba, nato 900 mg, ki so ga lahko prejeli 1. ali 2. dan, nato 1000 mg odmerka 8. in 15. dan 1. ciklusa ter 1. dan vsakega naslednjega ciklusa, za skupno 6 ciklusov. Bolniki v skupini, ki so prejeli venetoklaks + obinutuzumab so 22. dan 1. ciklusa začeli s 5-tedensko shemo titracije odmerka venetoklaksa do 28. dne 2. ciklusa. Po končani shemi titracije odmerka so od 1. dne 3. cikla bolniki nadaljevali s 400 mg venetoklaksa enkrat na dan do zadnjega dne 12. ciklusa. Vsak cikel je trajal 28 dni. Bolniki, randomizirani v skupino obinutuzumab + klorambucil, so peroralno prejeli 0,5 mg/kg klorambucila 1. in 15. dan od 1. do 12. ciklusa. Po končanem zdravljenju so bolnike še naprej spremljali glede napredovanja bolezni in celokupnega preživetja (OS - Overall Survival).

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupinami študije podobne. Povprečna starost je bila 72 let (razpon od 41 do 89 let), 89 % je bilo belcev in 67 % je bilo moških; 36 % je bilo stopnje B in 43% je bilo stopnje C po Binetu. Povprečna ocena CIRS je bila 8,0 (razpon od 0 do 28) in 58 % bolnikov je imelo CrCl < 70 ml/min. Delecija 17p je bila ugotovljena pri 8 % bolnikov, mutacije TP53 pri 10 %, delecija 11q pri 19 % in nespremenjeni IgVH pri 57 %. Povprečni čas spremljanja v času primarne analize je bil 28 mesecev (razpon od 0 do 36 mesecev).

Na začetku zdravljenja je bilo povprečno število limfocitov  $55 \times 10^9$  celic/l v obeh skupinah. Na 15. dan 1. ciklusa se je povprečno število zmanjšalo na  $1,03 \times 10^9$  celic/l (razpon od 0,2 do  $43,4 \times 10^9$  celic/l) v skupini z obinutuzumabom+ klorambucilom in na  $1,27 \times 10^9$  celic/l (razpon od 0,2 do  $83,7 \times 10^9$  celic/l) v skupini z venetoklaksom + obinutuzumabom.

Preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-free survival - PFS) so raziskovalci ocenili z uporabo mednarodne delavnice za kronično limfocitno levkemijo (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia - IWCLL) in posodobljenih smernic (2008) delovne skupine, ki jo sponzorira nacionalni inštitut za rak (National Cancer Institute-sponsored Working Group - NCI-WG).

V času primarne analize (upoštevani so podatki do 17. avgusta 2018) je v skupini, ki je prejela venetoklaks + obinutuzumab, dogodek PFS napredovanja bolezni ali smrti doseglo 14 % (30/216) bolnikov, v skupini, ki je prejela obinutuzumab + klorambucil, pa 36 % (77/216) bolnikov, kot so ocenili raziskovalci (razmerje ogroženosti (hazard ratio – HR): 0,35 [95 % interval zaupanja [IZ]: 0,23; 0,53];  $p < 0,001$ ; stratificirani test log-rank). Mediana PFS ni bila dosežena v nobeni skupini študije.

PFS je ocenil tudi neodvisni odbor za pregled (Independent Review Committee – IRC), njegova ocena pa je bila skladna s PFS po raziskovalčevi oceni.

Celokupni delež odziva (overall response rate – ORR) po raziskovalčevi oceni je bil 85 % (95 % IZ: 79,2; 89,2) v skupini, ki je prejela venetoklaks + obinutuzumab, in 71 % (95 % IZ: 64,8; 77,2) v skupini, ki je prejela obinutuzumab + klorambucil ( $p = 0,0007$ ; test Cochran-Mantel-Haenszel). Stopnja popolne remisije + popolne remisije z nepopolno obnovo kostnega mozga (CR + CRi) je bila 50 % v skupini, ki je prejela venetoklaks + obinutuzumab, in 23 % v skupini, ki je prejela obinutuzumab + klorambucil ( $p < 0,0001$ ; test Cochran-Mantel-Haenszel).

Minimalna rezidualna bolezen (minimal residual disease – MRD) ob koncu zdravljenja je bila ovrednotena s testom verižne reakcije z alel-specifično oligonukleotidno polimerazo (ASO-PCR). Negativna MRD je bila opredeljena kot manj kot ena celica KLL na  $10^4$  levkocitov. V skupini, ki je prejela venetoklaks + obinutuzumab, je bila stopnja negativnih rezultatov MRD v periferni krvi 76 % (95 % IZ: 69,2; 81,1), v skupini, ki je prejela obinutuzumab + klorambucil, pa 35 % (95 % IZ: 28,8; 42,0) ( $p < 0,0001$ ). Po protokolu je bilo MRD v kostnem mozgu treba oceniti le pri bolnikih, ki so se odzvali (CR/CRi in delna remisija (partial remission – PR)). V skupini, ki je prejela venetoklaks + obinutuzumab, je bila stopnja negativnih rezultatov MRD v kostnem mozgu 57 % (95 % IZ: 50,1; 63,6), v skupini, ki je prejela obinutuzumab + klorambucil, pa 17 % (95 % IZ: 12,4; 22,8) ( $p < 0,0001$ ).

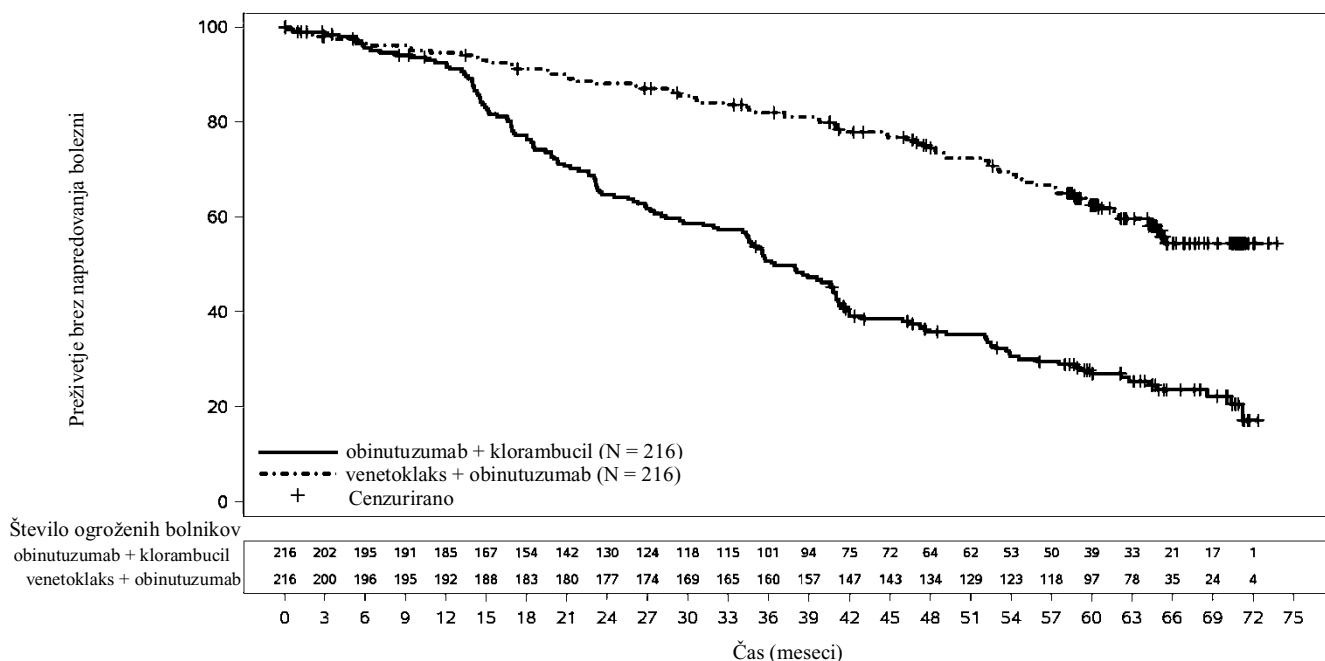
#### 65-mesečno spremljanje

Učinkovitost je bila ocenjena po mediani spremljanja 65 mesecev (upoštevani so podatki do 8. novembra 2021). Rezultati učinkovitosti za 65-mesečno spremljanje v študiji CLL14 so predstavljeni v preglednici 10. Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti PFS po raziskovalčevi oceni je prikazana na sliki 1.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti po raziskovalčevi oceni v študiji CLL14 (65-mesečno spremljanje)

Opazovani dogodek	Venetoklaks + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambucil N = 216
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov (%)	80 (37)	150 (69)
Mediana, meseci (95 % IZ)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Razmerje tveganja, razčlenjeno (95 % IZ)	0,35 (0,26; 0,46)	
Celokupno preživetje		
Število dogodkov (%)	40 (19)	57 (26)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,72 (0,48; 1,09)	
IZ = interval zaupanja; NE = ni možno oceniti (not evaluable); NR = ni doseženo (not reached)		

Slika 1: Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti preživetja brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje) v študiji CLL14 s 65-mesečnim spremljanjem



PFS koristi zdravljenja z venetoklaksom + obinutuzumabom v primerjavi s kombinacijo obinutuzumab + klorambucil so opazili v vseh podskupinah bolnikov, ki so bili ocenjeni, vključno z visoko ogroženimi bolniki z delecijo 17p in/ali mutacijo TP53 in/ali nemutiranim genom IgVH.

*Venetoklaks v kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje - študija GO28667 (MURANO)*

V randomizirani (1:1), multicentrični, odprti študiji 3. faze so ocenili učinkovitost in varnost zdravila venetoklaks + rituksimab v primerjavi z bendamustinom + rituksimabom pri bolnikih s predhodno zdravljeno KLL. Bolniki v skupini venetoklaks + rituksimab so zaključili 5-tedensko shemo titracije odmerka zdravila Venclxyto in so nato prejeli 400 mg enkrat na dan 24 mesecev od 1. dne 1. ciklusa rituksimaba v odsotnosti napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Rituksimab so začeli prejemati po 5-tedenski shemi titracije odmerka pri 375 mg/m<sup>2</sup> za 1. ciklus in 500 mg/m<sup>2</sup> pri 2. do 6. ciklusu. Vsak ciklus je trajal 28 dni. Bolniki, randomizirani na bendamustin + rituksimab, so prejeli bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> 6 ciklov na 1. in 2. dan in rituksimab, kot je opisano zgoraj.

Mediana starosti je bila 65 let (razpon od 22 do 85 let); 74 % jih je bilo moških in 97 % jih je bilo belcev. Mediana časa od diagnoze je bila 6,7 let (razpon: 0,3 do 29,5). Mediana predhodnih vrst zdravljenja je bila 1 (razpon: od 1 do 5); in je vključevala alkilirajoče učinkovine (94 %), anti-CD20 protitelesa (77 %), zaviralce receptorske poti celic B (2 %) in purinske analoge (81 %, vključno s 55 % fludarabina + ciklofosfamida + rituksimaba (FCR)). Na začetku je imelo 47 % bolnikov eno ali več limfnih vozlov  $\geq 5$  cm, 68 % pa ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Pri 27 % bolnikov je bila ugotovljena 17p delecija, TP53 mutacije pri 26 %, delecija 11q pri 37 % in nemutirani IgVH gen pri 68 %. Mediana spremljanja primarne analize je bila 23,8 mesecev (razpon: 0,0 do 37,4 mesecev).

Preiskovalci, ki so ocenjevali preživetje brez napredovanja bolezni, so uporabili IWCLL in posodobljene smernice (2008) NCI-WG.

V času primarne analize (upoštevani so podatki do 8. maja 2017), je v skupini, ki je prejela venetoklaks + rituksimab, dogodek PFS doživel 16 % (32/194) bolnikov, v skupini, ki je prejela bendamustin + rituksimab, pa 58 % (114/195) (HR: 0,17 [95 % IZ: 0,11; 0,25]; p<0,0001, stratificirani test log-rank). V skupini, ki je prejela venetoklaks + rituksimab, so dogodki PFS vključevali 21 dogodkov napredovanja bolezni in 11 dogodkov smrti, v skupini, ki je prejela bendamustin + rituksimab, pa 98 dogodkov napredovanja bolezni in 16 dogodkov smrti. V skupini, ki je prejela

venetoklaks + rituksimab, mediana PFS ni bila dosežena, v skupini, ki je prejela bendamustin + rituksimab, pa je bila 17,0 meseca (95 % IZ: 15,5; 21,6).

V skupini, ki je prejela venetoklaks + rituksimab, sta bili 12- in 24-mesečna ocena PFS 93 % (95 % IZ: 89,1; 96,4) oziroma 85 % (95 % IZ: 79,1; 90,6), v skupini, ki je prejela bendamustin + rituksimab, pa 73 % (95 % IZ: 65,9; 79,1) oziroma 36 % (95 % IZ: 28,5; 44,0).

Rezultati učinkovitosti za primarno analizo, ki jih je ocenil tudi neodvisni IRC, so pokazali statistično značilno 81 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt za bolnike, zdravljene z venetoklaksom + rituksimabom (HR: 0,19 [95 % IZ: 0,13; 0,28],  $p < 0,0001$ ).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z venetoklaksom + rituksimabom, je bil celokupni ORR, kot ga je ocenil raziskovalec, 93 % (95 % IZ: 88,8; 96,4), stopnja CR + CRi 27 %, stopnja nodularne delne remisije (nPR - nodular partial remission) 3 %, stopnja PR pa 63 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili z bendamustinom + rituksimabom, je bil ORR 68 % (95 % IZ: 60,6; 74,2), stopnja CR + CRi 8 %, stopnja nPR 6 %, stopnja PR pa 53 %. Mediana trajanja odziva (DOR – duration of response) ni bila dosežena s spremljanjem mediane približno 23,8 mesecev. Pri bolnikih, ki so se zdravili z venetoklaksom + rituksimabom, je bil ORR, kot ga je ocenil IRC, 92 % (95 % IZ: 87,6; 95,6), stopnja CR + CRi 8 %, stopnja nPR 2 %, stopnja PR pa 82 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili z bendamustinom + rituksimabom, je bil ORR, kot ga je ocenil IRC, 72 % (95 % IZ: 65,5; 78,5), stopnja CR + CRi 4 %, stopnja nPR 1 %, stopnja PR pa 68 %. Razlika med stopnjo CR, ocenjeno s strani IRC, in tisto s strani raziskovalca, je bila posledica interpretacije preostale adenopatije pri računalniški tomografiji (CT). Osemnajst bolnikov v skupini venetoklaks + rituksimab in 3 bolniki v skupini bendamustin + rituksimab je imelo negativne rezultate po izvidu kostnega mozga in limfne vozle  $< 2$  cm.

Vrednost MRD ob koncu kombiniranega zdravljenja je bila ovrednotena s testom ASO-PCR in/ali s pretočno citometrijo. Negativna MRD je bila opredeljena kot manj kot ena KLL celica na 104 levkocitov. V skupini venetoklaks + rituksimab je bila stopnja negativnih rezultatov MRD v periferni krvi 62 % (95 % IZ: 55,2; 69,2), v skupini bendamustin + rituksimab pa 13 % (95 % IZ: 8,9; 18,9). Pri tistih z rezultati MRD testa, ki so bili na voljo v periferni krvi, je bilo ugotovljeno, da je MRD negativen pri 72 % (121/167) v skupini venetoklaks + rituksimab in pri 20 % (26/128) v skupini bendamustin + rituksimab. V skupini venetoklaks + rituksimab je bila stopnja negativnih rezultatov MRD v kostnem mozgu 16 % (95 % IZ: 10,7; 21,3), v skupini bendamustin + rituksimab pa 1 % (95 % IZ: 0,1; 3,7). Pri tistih z rezultati MRD testa, ki so bili na voljo v kostnem mozgu, je bilo ugotovljeno, da je MRD negativen pri 77 % (30/39) v skupini venetoklaks + rituksimab in pri 7 % (2/30) v skupini bendamustin + rituksimab.

Mediana OS ni bila dosežena v nobeni skupini zdravljenja. Do smrti je prišlo pri 8 % (15/194) bolnikov, ki so se zdravili z venetoklaksom + rituksimabom, in 14 % (27/195) bolnikov, ki so se zdravili z bendamustinom + rituksimabom (razmerje tveganja: 0,48 [95 % IZ: 0,25; 0,90]).

Do datuma zamejitve podatkov je 12 % (23/194) bolnikov v skupini venetoklaks + rituksimab in 43 % (83/195) bolnikov v skupini bendamustin + rituksimab začelo novo zdravljenje levkemije ali umrlo (razčlenjeno razmerje tveganja: 0,19; [95 % IZ: 0,12; 0,31]). Mediana časa do novega zdravljenja levkemije ali smrti v skupini venetoklaks + rituksimab ni bila dosežena, v skupini bendamustin + rituksimab pa je bila 26,4 meseca.

### *59-mesečno spremljanje*

Učinkovitost je bila ocenjena po mediani spremljanja 59 mesecev (upoštevani so podatki do 8. maja 2020). Rezultati učinkovitosti za 59-mesečno spremljanje v študiji MURANO so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti, kot jih je ocenil raziskovalec v študiji MURANO (59-mesečno spremljanje)

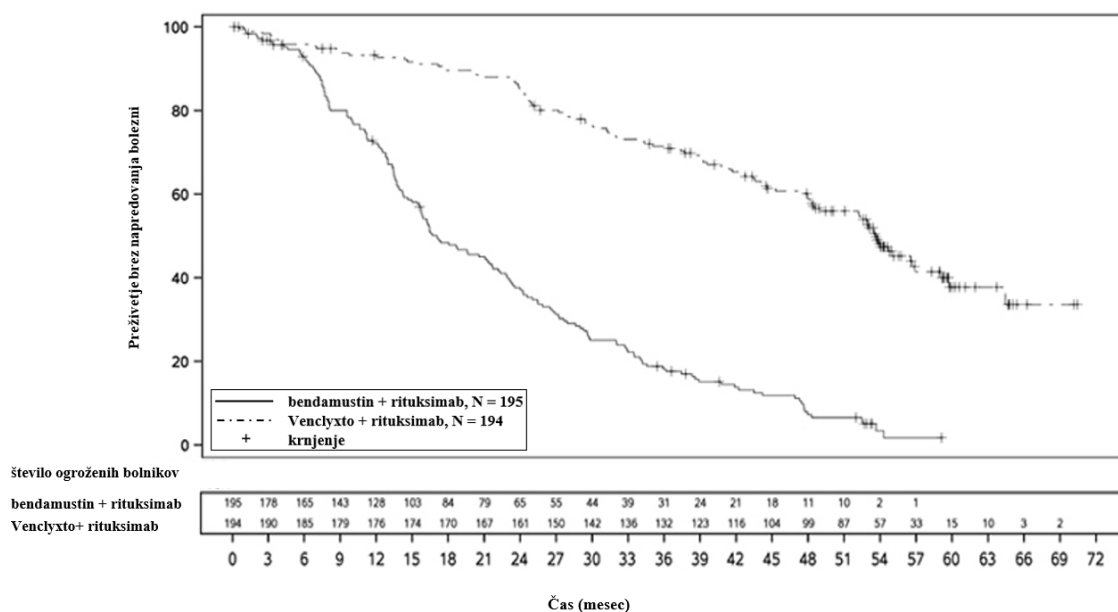


<b>Opazovani dogodek</b>	<b>venetoklaks + rituksimab N = 194</b>	<b>bendamustin + rituksimab N = 195</b>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
Število dogodkov (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Mediana, meseci (95 % IZ)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Razmerje tveganja, razčlenjeno (95 % IZ)	0,19 (0,15; 0,26)	
<b>Celokupno preživetje</b>		
Število dogodkov (%)	32 (16)	64 (33)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,40 (0,26; 0,62)	
60-mesečna ocena, % (95 % IZ)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
<b>Čas do naslednjega zdravljenja levkemije</b>		
Število dogodkov (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Mediana, meseci (95 % IZ)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Razmerje tveganja, razčlenjeno (95 % IZ)	0,26 (0,20; 0,35)	
<b>MRD negativni rezultati<sup>c</sup></b>		
Periferna kri ob koncu zdravljenja, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
3-letna ocena PFS od konca zdravljenja, % (95 % IZ) <sup>e</sup>	61 (47,3; 75,2)	NA <sup>f</sup>
3-letna ocena OS od konca zdravljenja, % (95 % IZ) <sup>e</sup>	95 (90,0; 100,0)	NA <sup>f</sup>
IZ = interval zaupanja; MRD = minimalna rezidualna bolezen (minimal residual disease); NE = ni možno oceniti (not evaluable); OS = celokupno preživetje (overall survival); PFS = čas preživetja brez napredovanja bolezni (progression-free survival); NA = ni smiselno (not applicable). <sup>a</sup> V skupini venetoklaks + rituksimab je bilo z napredovanjem bolezni oziroma smrtjo povezanih 87 oziroma 14 dogodkov, v skupini bendamustin + rituksimab pa 148 oziroma 19 dogodkov. <sup>b</sup> V skupini venetoklaks + rituksimab je bilo z začetkom novega zdravljenja levkemije oziroma smrtjo povezanih 68 oziroma 21 dogodkov, v skupini bendamustin + rituksimab pa 123 oziroma 26 dogodkov. <sup>c</sup> Minimalna rezidualna bolezen (MRD) je bila ovrednotena z verižno reakcijo z alel-specifično oligonukleotidno polimerazo (ASO-PCR) in/ali s pretočno citometrijo. Mejna vrednost za negativno stanje je bila ena KLL celica na 104 levkocitov. <sup>d</sup> Pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje z venetoklaksom brez napredovanja (130 bolnikov). <sup>e</sup> Pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje z venetoklaksom brez napredovanja in so imeli negativen rezultat MRD (83 bolnikov). <sup>f</sup> V skupini bendamustin + rituksimab ni ustrezne vrednosti za obisk ob koncu zdravljenja.		

V skupini venetoklaks + rituksimab je skupno 130 bolnikov zaključilo 2-letno zdravljenje z venetoklaksom brez napredovanja. Pri teh bolnikih je bila 3-letna ocena PFS po zdravljenju 51 % (95 % IZ: 40,2; 61,9).

Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti PFS, ocenjene s strani raziskovalca, je prikazana na sliki 2.

Slika 2: Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjene s strani raziskovalca (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje) v študiji MURANO (upoštevani so podatki do 8. maja 2020) z 59-mesečnim spremljanjem



### Rezultati analize podskupin

V vseh podskupinah bolnikov, ki so bili ocenjeni, so opazili skladne koristi PFS kombinacije venetoklaks + rituksimaba v primerjavi s kombinacijo bendamustina + rituksimaba, vključno z visoko ogroženimi bolniki z delecijo 17p/mutacijo TP53 in/ali nemutiranim genom IgVH (slika 3).

Slika 3: Drevesni diagram za vrednosti preživetja brez napredovanja bolezni, ocenjene s strani raziskovalca, pri vseh podskupinah v študiji MURANO (upoštevani so podatki do 8. maja 2020) z 59-mesečnim spremljanjem

Podskupine	bendamustin + rituksimab (N = 195)		venetoklaks + rituksimab (N = 194)		Razmerje tveganja	95% Wald CI	venetoklaks + rituksimab izboljšanje	bendamustin + rituksimab izboljšanje
	Skupno n	Mediana (mesece v)	n	Mediana (mesece v)				
<b>Vsi bolniki</b>	389	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)		
<b>Delecija dela kromosoma 17p (centralno)</b>								
Normalno	250	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)		
Nenormalno	92	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)		
<b>p53 mutacija in/ali delecija dela kromosoma 17p (centralno)</b>								
Brez mutacije	201	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)		
Z mutacijo	147	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)		
<b>Starostna skupina 65 (let)</b>								
< 65	186	15,4	97	49,0	0,20	(0,14; 0,29)		
>= 65	203	21,7	97	57,0	0,20	(0,14; 0,30)		
<b>Starostna skupina 75 (let)</b>								
< 75	336	16,4	165	53,5	0,21	(0,16; 0,28)		
>= 75	53	20,0	29	64,5	0,24	(0,12; 0,51)		
<b>Število predhodnih zdravljenj</b>								
1	228	16,4	111	54,0	0,18	(0,13; 0,26)		
> 1	161	18,6	83	53,1	0,25	(0,17; 0,38)		

**Obsežna bolezen (limfni vozli z največjim premerom)**

< 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)

**Izhodišni status IgVH mutacije**

Z mutacijo	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)
Brez mutacije	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)

**Neodzivnost v primerjavi z recidivom na zadnje predhodno zdravljenje**

Neodzivnost	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)
Recidiv	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)

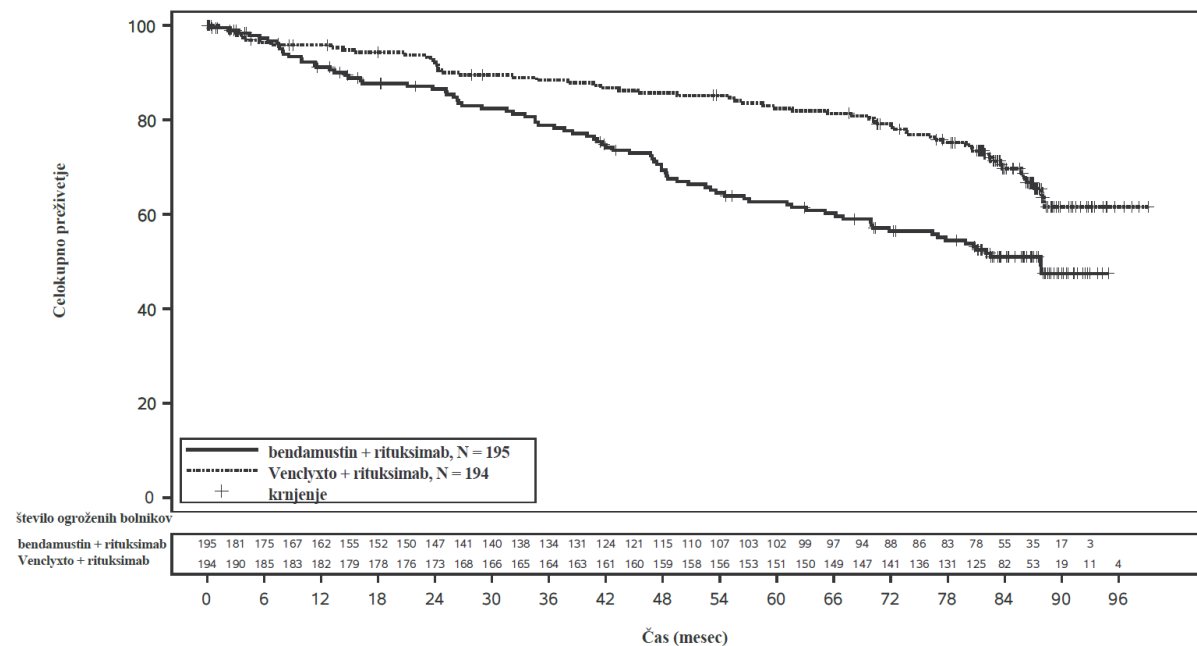
1/100 1 100

Status delecije 17p je določen na osnovi rezultatov osrednjih laboratorijskih testov.  
Nestratificirano razmerje tveganja je prikazano na osi X z logaritmično lestvico.  
NE = ni možno oceniti (not evaluable).

*Končna analiza celokupnega preživetja (86-mesečno spremljanje)*

V času končne analize celokupnega preživetja (upoštevani so podatki do 3. avgusta 2022) je umrlo 144 randomiziranih bolnikov; 60/194 bolnikov (31 %) v skupini venetoklaks + rituksimab in 84/195 bolnikov (43 %) v skupini bendamustin + rituksimab. Mediana OS ni bila dosežena v skupini venetoklaks + rituksimab, v skupini bendamustin + rituksimab pa je bila 88 mesecev. Ocenjeno tveganje smrti se je zmanjšalo za 47 % pri bolnikih, ki so se zdravili z venetoklaksom + rituksimabom (razčlenjeno razmerje tveganja = 0,53; 95 % IZ: 0,37; 0,74). Končna analiza celokupnega preživetja ni bila nadzorovana glede napake tipa I. Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti celokupnega preživetja je prikazana na sliki 4.

Slika 4: Krivulja Kaplan-Meier za vrednosti celokupnega preživetja (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje) v študiji MURANO (upoštevani so podatki do 3. avgusta 2022) z 86-mesečnim spremljanjem



*Venetoklaks kot monoterapija za zdravljenje bolnikov s KLL in delecijo 17p ali mutacijo TP53 – študija M13-982*

Varnost in učinkovitost venetoklaksa pri 107 bolnikih s predhodno zdravljeno KLL z delecijo 17p so proučili v odprti, multicentrični študiji z eno samo skupino (M13-982). Bolniki so bili vključeni v 4- do 5-tedensko shemo titracije odmerka, z začetnim odmerkom 20 mg, ki je bil nato povečan na 50 mg, 100 mg, 200 mg in nazadnje na 400 mg enkrat na dan. Bolniki so nato prejeli 400 mg venetoklaksa enkrat na dan do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Mediana starost je bila 67 let (razpon: od 37 do 85 let); 65 % je bilo moških in 97 % je bilo belcev. Mediani čas od diagnoze je bil 6,8 let (razpon: od 0,1 do 32 let, N = 106). Mediano število predhodnih zdravljenj KLL, ki so jih prejeli bolniki, je bilo 2 (razpon: od 1 do 10 zdravljenj), in sicer 49,5 % z nukleozidnim analogom, 38 % z rituksimabom in 94 % z alkilirajočim sredstvom (vključuje 33 % z bendamustinom). Izhodiščno je imelo 53 % bolnikov eno ali več bezgavk velikih  $\geq 5$  cm in 51 % je imelo  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ . Med bolniki je bilo 37 % (34/91) odpornih proti fludarabinu, 81 % (30/37) jih je imelo nemutiran gen IgVH in 72 % (60/83) jih je imelo mutacijo TP53. Mediani čas zdravljenja je bil ob času ovrednotenja 12 mesecev (razpon: od 0 do 22 mesecev).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil ORR, kot ga je ocenil IRC z uporabo smernic NCI-WG v posodobitvi IWCLL (2008). Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 12. Podatki o učinkovitosti so predstavljeni za 107 bolnikov z datumom zamejitve podatkov 30. aprila 2015. Dodatnih 51 bolnikov je bilo vključenih v razširjeni kohorti študije o varnosti. Rezultati učinkovitosti, ocenjeni s strani raziskovalca, so predstavljeni za 158 bolnikov s kasnejšim datumom zamejitve podatkov, 10. junija 2016. Mediani čas zdravljenja pri 158 bolnikih je bil 17 mesecev (razpon: 0 do 34 mesecev).

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno zdravljeno KLL z delecijo 17p (študija M13-982)

Opazovani dogodek	Ocena neodvisnega odbora za pregled (IRC) (N = 107) <sup>a</sup>	Ocena raziskovalca (N = 158) <sup>b</sup>
Datum zamejitve podatkov	30. april 2015	10. junij 2016
ORR, % (95 % IZ)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, meseci, mediana (95 % IZ)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % IZ)		
12-mesečna ocena	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24-mesečna ocena	NP	52 (43; 61)
PFS, meseci, mediana (95 % IZ)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, meseci, mediana (razpon)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
<sup>a</sup> En bolnik ni imel delecije 17p. <sup>b</sup> Vključuje 51 dodatnih bolnikov iz razširjene kohorte študije o varnosti. IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija (complete remission); CRi = popolna remisija z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (complete remission with incomplete marrow recovery); DOR = trajanje odziva (duration of response); IRC = neodvisni odbor za pregled (independent review committee); NP = ni podatka; NR = ni doseženo (not reached); ORR = celokupni delež odziva (overall response rate); nPR = nodularna delna remisija (nodular PR), PFS = čas preživetja brez napredovanja bolezni (progression-free survival); PR = delna remisija (partial remission); TTR = čas do prvega odziva (time to first response).		

Stanje minimalne rezidualne bolezni (MRD - Minimal Residual Disease) so ocenili s pretočno citometrijo pri 93 od 158 bolnikov, ki so z venetoklaksom dosegli CR, CRi ali PR z omejeno preostalo boleznijo. Negativna MRD je bila opredeljena kot izvid pod 0,0001 ( $< 1$  KLL-celica na  $10^4$  levkocitov v vzorcu). Sedemindvajset odstotkov (42/158) bolnikov je bilo MRD-negativnih po izvidu periferne krvi, vključno s 16 bolniki, ki so bili MRD-negativni tudi po izvidu kostnega mozga.

*Venetoklaks kot monoterapija za zdravljenje bolnikov s KLL, pri katerih zdravljenje z zaviralcem receptorske poti celic B ni bilo uspešno – študija M14-032*

Učinkovitost in varnost venetoklaksa pri bolnikih s KLL, predhodno neuspešno zdravljenih z ibrutinibom ali idelalizibom, so ovrednotili v odprti, multicentrični nerandomizirani študiji 2. faze (M14-032). Bolniki so prejeli venetoklaks po priporočeni shemi titracije odmerka. Bolniki so nato prejeli 400 mg venetoklaksa enkrat na dan do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

V času zamejitve podatkov (26. julij 2017) je bilo vključenih in z venetoklaksom zdravljenih 127 bolnikov. Od teh jih je 91 predhodno prejelo ibrutinib (skupina A) in 36 idelalizib (skupina B). Mediana starost je bila 66 let (razpon: od 28 do 85 let), 70 % je bilo moških in 92 % je bilo belcev. Mediani čas od diagnoze je bil 8,3 let (razpon: od 0,3 do 18,5 let, N = 96). Kromosomske aberacije so bile delecija 11q (34 %, 43/127), delecija 17p (40 %, 50/126), mutacija TP53 (38 %, 26/68) in nemutiran IgVH (78 %, 72/92). Izhodiščno je imelo 41 % bolnikov eno ali več bezgavk velikih  $\geq 5$  cm in 31 % je imelo ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom, je bilo mediano število predhodnih onkoloških zdravljenj 4 (razpon: od 1 do 15 zdravljenj), pri bolnikih, zdravljenih z idelalizibom, pa 3 (razpon: od 1 do 11 zdravljenj). V celoti je 65 % bolnikov predhodno prejelo nukleozidni analog, 86% rituksimab, 39 % druga monoklonska protitelesa in 72 % alkilirajoče sredstvo (vključno 41 %, ki so prejeli bendamustin). Ob času ovrednotenja je zdravljenje z venetoklaksom mediano trajalo 14,3 mesecev (razpon: od 0,1 do 31,4 mesecev).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil ORR na podlagi smernic NCI-WG v posodobitvi IWCLL. Odziv so ocenili po 8 in 24 tednih, nato pa vsakih 12 tednov.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti po oceni raziskovalca pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z zaviralcem receptorske poti celic B ni bilo uspešno (študija M14-032)

Opazovani dogodek	Skupina A (neuspeh z ibrutinibom) (N = 91)	Skupina B (neuspeh z idelalizibom) (N = 36)	Skupaj (N = 127)
ORR, % (95 % IZ)	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 % IZ)			
12-mesečna ocena	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24-mesečna ocena	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, meseci, mediana (95 % IZ)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95 % IZ)			
12-mesečna ocena	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, meseci, mediana (razpon)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status 17p delecija in/ali TP53 mutacija			
ORR, % (95 % IZ)			
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)
IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija (complete remission); CRi = popolna remisija z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (complete remission with incomplete marrow recovery); nPR = nodularna delna remisija (nodular PR); NR = ni doseženo (not reached); ORR = celokupni			

delež odziva (overall response rate); OS = celokupno preživetje (overall survival); PFS = čas preživetja brez napredovanja bolezni (progression-free survival); PR = delna remisija (partial remission); TTR = čas do prvega odziva (time to first response).

Podatke o učinkovitosti je dodatno ocenil IRC, ki je ugotovil kombinirani ORR 70 % (skupina A: 70 %, skupina B: 69 %). En bolnik (po neuspehu z ibrutinibom) je dosegel CRi. ORR za bolnike z 17p delecijo in/ali TP53 mutacijo je bil 72 % (33/46) (95 % IZ: 56,5; 84,0) v skupini A in 67 % (8/12) (95 % IZ: 34,9; 90,1) v skupini B. Za bolnike brez 17p delecije in/ali TP53 mutacije pa je bil ORR 69 % (31/45) (95 % IZ: 53,4; 81,8) v skupini A in 71 % (17/24) (95 % IZ: 48,9; 87,4) v skupini B.

Mediana OS (čas celokupnega preživetja) in DOR (trajanje odziva) nista bila dosežena v času spremljanja v približno 14,3 mesecih (mediana) za skupino A in 14,7 mesecih (mediana) za skupino B.

Petindvajset odstotkov (32/127) bolnikov je bilo MRD-negativnih po izvidu periferne krvi, vključno z 8 bolniki, ki so bili MRD-negativni tudi po izvidu kostnega mozga.

### Akutna mieloična levkemija

Venetoklaks so preučevali pri odraslih bolnikih, ki so bili stari  $\geq 75$  let ali so imeli sočasne bolezni, zaradi katerih ni bilo mogoče uporabiti intenzivne indukcijske kemoterapije na podlagi najmanj enega od naslednjih meril: stanje zmogljivosti po ECOG (Patient's Eastern Cooperative Oncology Group) ob izhodišču 2–3, sočasna huda bolezen srca ali pljuč, zmerna okvara jeter, očistek kreatinina (CrCl)  $< 45$  ml/min, ali drugo sočasno bolezen.

### *Venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom za zdravljenje bolnikov z na novo diagnosticirano AML – študija M15-656 (VIALE-A)*

VIALE-A je bila randomizirana (2 : 1), dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija 3. faze, v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost venetoklaksa v kombinaciji z azacitidinom pri bolnikih z na novo diagnosticirano AML, ki niso bili primerni za intenzivno kemoterapijo.

Bolniki v študiji VIALE-A so dokončali 3-dnevni režim dnevne titracije do končnega odmerka 400 mg enkrat na dan med prvim 28-dnevnim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2) in prejeli peroralni odmerek 400 mg venetoklaksa enkrat na dan v sledečih ciklih. Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> so prejeli intravensko ali subkutano od 1. do 7. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa, in sicer od 1. dne 1. ciklusa. Med titracijo so bolniki prejeli profilaktično zdravljenje za TLS in ostali v bolnišnici zaradi spremljanja. Ko so z oceno kostnega mozga potrdili remisijo, ki je bila opredeljena kot manj kot 5 % levkemičnih blastov s citopenijo 4. stopnje po 1. ciklusu zdravljenja, so zdravljenje z venetoklaksom ali placebom prekinili za do 14 dni ali za toliko časa, da je bila vrednost ANC  $\geq 500$ /mikroliter in število trombocitov  $\geq 50 \times 10^3$ /mikroliter. Pri bolnikih z rezistentno boleznijo ob koncu 1. ciklusa so ocenili kostni mozeg po 2. ali 3. ciklusu in kadar je bilo to klinično indicirano. Po prekinitvi so zdravljenje z azacitidinom ponovno začeli isti dan kot zdravljenje z venetoklaksom ali placebom (glejte poglavje 4.2). V klinični študiji so upoštevali zmanjšanje odmerka azacitidina za obvladovanje hematološke toksičnosti (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za azacitidin). Bolniki so cikle zdravljenja prejeli do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 431 bolnikov: 286 v skupino, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, in 145 v skupino, ki je prejela placebo v kombinaciji z azacitidinom. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupinama, ki sta prejeli venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom ali placebo v kombinaciji z azacitidinom, podobne. Upoštevajoč vse bolnike je bila mediana starost 76 let (razpon: od 49 do 91 let), 76 % je bilo belcev, 60 % je bilo moških, stanje zmogljivosti po ECOG ob izhodišču pa je bilo 0 ali 1 pri 55 % bolnikov, 2 pri 40 % bolnikov in 3 pri 5 % bolnikov. 75 % bolnikov je imelo AML, diagnosticirano *de novo*, 25 % bolnikov pa sekundarno AML. Ob izhodišču je bilo pri 29 % bolnikov število blastov v kostnem mozgu  $< 30$  %, pri 22 % bolnikov je bilo število blastov v kostnem mozgu od  $\geq 30$  % do  $< 50$  %, pri 49 % pa  $\geq 50$  %.

Pri 63 % bolnikov je bilo prisotno srednje veliko citogenetsko tveganje, pri 37 % bolnikov pa veliko citogenetsko tveganje. Ugotovili so naslednje mutacije: mutacije TP53 pri 21 % (52/249), mutacijo IDH1 in/ali IDH2 pri 24 % (89/372), 9 % (34/372) z IDH1; 16 % (58/372) z IDH2, 16 % (51/314) s FLT3 in 18 % (44/249) z NPM1.

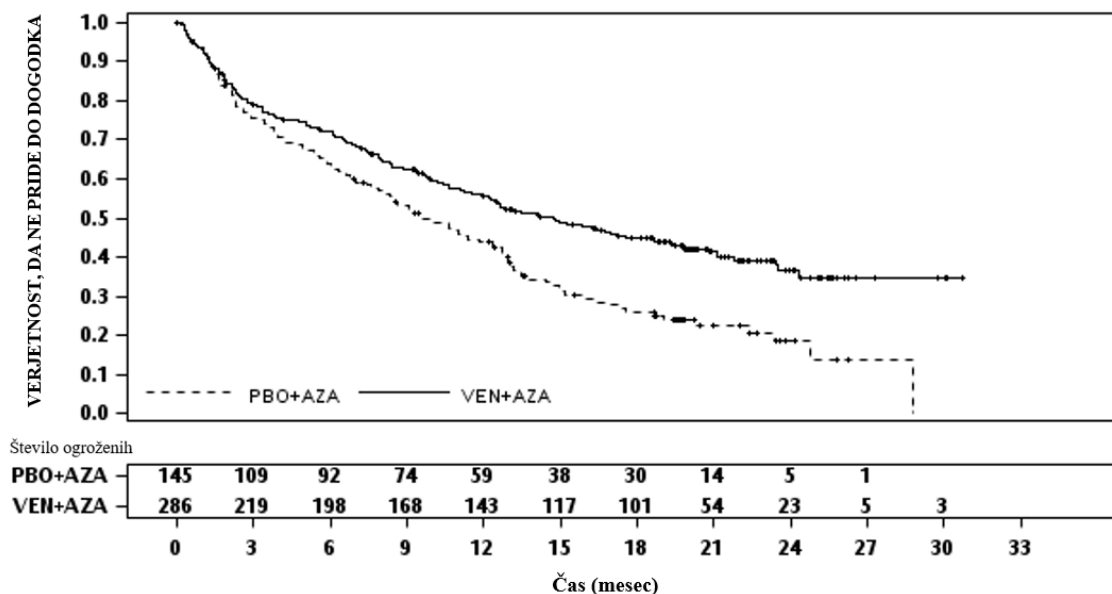
Primarna opazovana dogodka učinkovitosti v študiji sta bila celokupno preživetje (OS – Overall Survival), ki so ga merili od datuma randomizacije do smrti zaradi katerega koli vzroka, in stopnja sestavljenega dogodka CR (popolna remisija + popolna remisija z nepopolno normalizacijo krvne slike [CR + CRi]). Celokupni mediani čas spremljanja v času analize je bil 20,5 meseca (razpon: od < 0,1 do 30,7 meseca).

Pri uporabi venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom so zabeležili 34-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z azacitidinom ( $p < 0,001$ ). Rezultati so prikazani v preglednici 14.

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji VIALE-A

Opazovani dogodek	Venetoklaks + azacitidin	Placebo + azacitidin
Celokupno preživetje <sup>a</sup>	(N = 286)	(N = 145)
Število dogodkov, n (%)	161 (56)	109 (75)
Mediana preživetja, meseci (95-% IZ)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Razmerje tveganj <sup>b</sup> (95-% IZ)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-vrednost <sup>b</sup>	< 0,001	
Stopnja CR + CRi <sup>c</sup>	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (95-% IZ)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
p-vrednost <sup>d</sup>	< 0,001	
IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija (complete remission), ki je bila opredeljena kot absolutno število nevtrofilcev > 1 000/mikroliter, trombociti > 100 000/mikroliter, neodvisnost od transfuzije rdečih krvnih celic in kostni mozeg z < 5 % blastov. Odsotnost blastov v krvnem obtoku in blastov z Auerjevimi paličkami; CRi = popolna remisija z nepopolno normalizacijo krvne slike (complete remission with incomplete blood count recovery). <sup>a</sup> Kaplan-Meierjeva ocena ob drugi vmesni analizi (upoštevani so podatki do 4. januarja 2020). <sup>b</sup> Ocena razmerja tveganj (venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom v primerjavi s placebom v kombinaciji z azacitidinom) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem glede na citogenetiko (srednje veliko tveganje, veliko tveganje) in starost (od 18 do < 75, ≥ 75) ob randomizaciji; p-vrednost temelji na testu log-rank, stratificiranem glede na iste dejavnike. <sup>c</sup> Stopnja CR + CRi je iz načrtovane vmesne analize prvih 226 randomiziranih bolnikov s 6 meseci spremljanja ob prvi vmesni analizi (upoštevani so podatki do 1. oktobra 2018). <sup>d</sup> p-vrednost je iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, stratificiranega glede na starost (od 18 do < 75, ≥ 75) in citogenetsko tveganje (srednje veliko tveganje, veliko tveganje) ob randomizaciji.		

Slika 5: Krivulja Kaplan-Meier za celokupno preživetje v študiji VIALE-A



Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 15: Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti v študiji VIALE-A

Opazovani dogodek	Venetoklaks + azacitidin N = 286	Placebo + azacitidin N = 145
Stopnja CR n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup> Mediana DOR <sup>b</sup> , meseci (95-% IZ)	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
	< 0,001	
Stopnja CR + CRi n (%) (95-% IZ) Mediana DOR <sup>b</sup> , meseci (95-% IZ)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
Stopnja CR + CRi do začetka 2. ciklusa, n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup>	190 (66) (61; 72)	41(28) (21; 36)
	< 0,001	
Stopnja neodvisnosti od transfuzije, trombociti n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup>	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
	< 0,001	
Stopnja neodvisnosti od transfuzije, rdeče krvne celice n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup>	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
	< 0,001	
Stopnja odziva CR + CRi MRD <sup>d</sup> n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup>	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
	< 0,001	
Stopnja odziva CR + CRi MRD <sup>d</sup> n (%) (95-% IZ) p-vrednost <sup>a</sup>	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
	< 0,001	



Preživetje brez dogodkov		
Število dogodkov, n (%)	191 (67)	122 (84)
Mediana EFS <sup>c</sup> , meseci (95-% IZ)	9,8 (8,4; 11,8)	7,0 (5,6; 9,5)
Razmerje tveganj (95-% IZ) <sup>c</sup>	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrednost <sup>c</sup>	< 0,001	
<p>IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija (complete remission); CRi = popolna remisija z nepopolno normalizacijo krvne slike (complete remission with incomplete blood count recovery); DOR = trajanje odziva (duration of response); EFS = preživetje brez dogodka (event-free survival); MRD = minimalna/izmerljiva rezidualna bolezen (minimal/measurable residual disease); n = število odzivov ali število dogodkov; – = ni bilo doseženo.</p> <p>Popolna remisija (CR – complete remission) je bila opredeljena kot absolutno število nevtrofilcev &gt; 1 000/mikroliter, trombociti &gt; 100 000/mikroliter, neodvisnost od transfuzije rdečih krvnih celic in kostni mozeg z &lt; 5 % blastov. Odsotnost blastov v krvnem obtoku in blastov z Auerjevimi paličkami; odsotnost ekstramedularne bolezni.</p> <p>Neodvisnost od transfuzije je bila opredeljena kot obdobje najmanj 56 zaporednih dni (≥ 56 dni) brez transfuzije po prvem odmerku zdravila v študiji in ob ali pred prejemom zadnjega odmerka zdravila v študiji + 30 dni ali pred recidivom ali napredovanjem bolezni ali pred začetkom terapije po zdravljenju, kar koli je nastopilo prej.</p> <p><sup>a</sup>p-vrednost je iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, stratificiranega glede na starost (od 18 do &lt; 75, ≥ 75) in citogenetsko tveganje (srednje veliko tveganje, veliko tveganje) ob randomizaciji.</p> <p><sup>b</sup>Trajanje odziva (DOR – duration of response) je bilo opredeljeno kot čas od prvega odziva CR (za trajanje odziva CR) oziroma od prvega odziva CR ali CRi (za trajanje odziva CR + CRi) do prvega datuma potrjenega morfološkega recidiva, potrjene napredujoče bolezni ali smrti zaradi napredovanja bolezni, kar koli je nastopilo prej. Mediana DOR temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.</p> <p><sup>c</sup>Ocena razmerja tveganj (venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom v primerjavi s placebom v kombinaciji z azacitidinom) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem glede na starost (od 18 do &lt; 75, ≥ 75) in citogenetiko (srednje veliko tveganje, veliko tveganje) ob randomizaciji; p-vrednost temelji na testu log-rank, stratificiranem glede na iste dejavnike.</p> <p><sup>d</sup>Stopnja odziva CR + CRi MRD je opredeljena kot odstotek bolnikov, ki so dosegli CR ali CRi in pri katerih so opazili odziv MRD &lt; 10<sup>-3</sup> blastov v kostnem mozgu, kar so določili s standardno centralno večbarvno pretočno citometrijo.</p> <p><sup>e</sup>Kaplan-Meierjeva ocena.</p>		

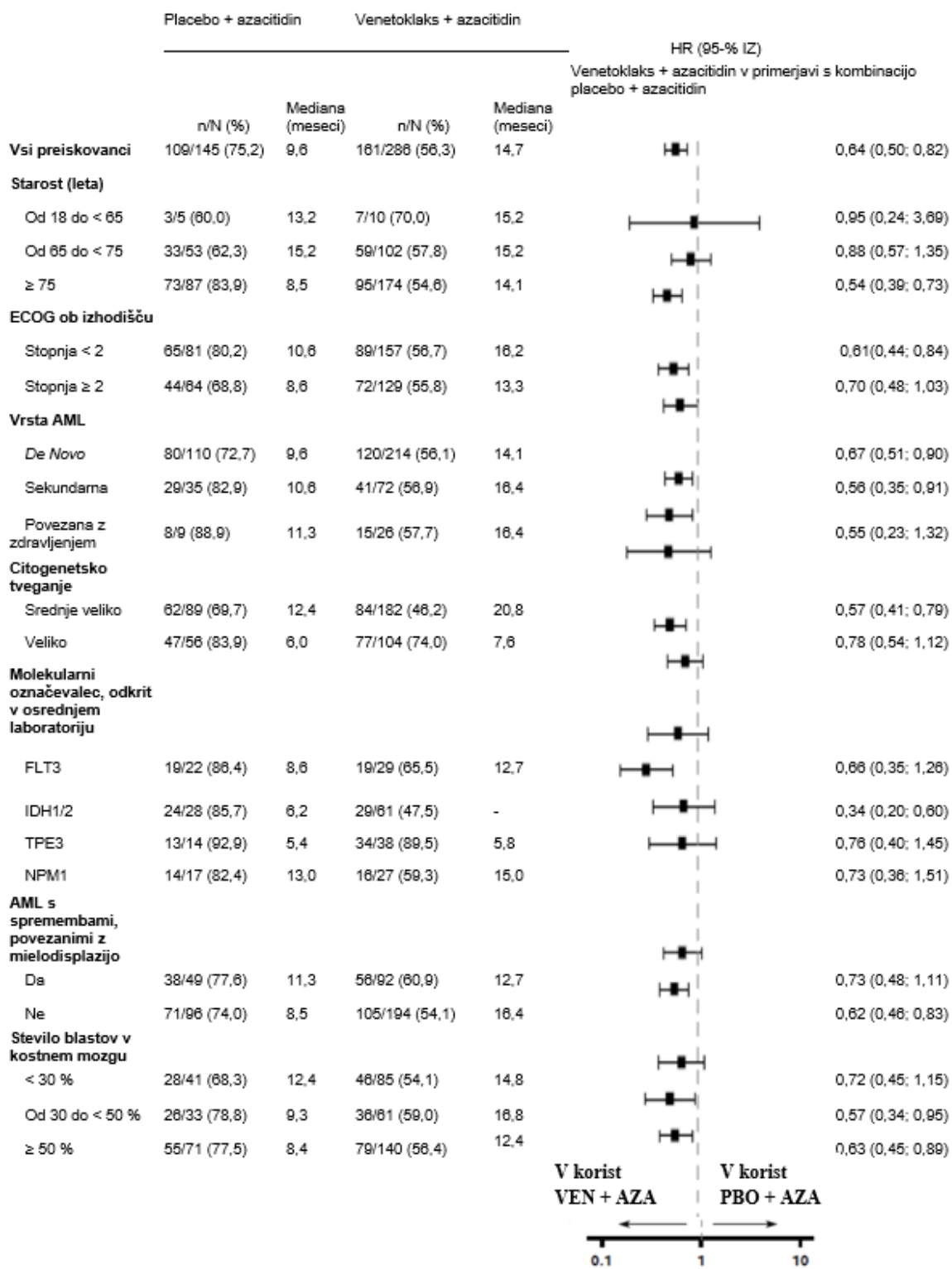
Pri bolnikih z mutacijo FLT3 je bila stopnja CR + CRi 72 % (21/29; [95-% IZ: 53; 87]) v skupini, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, in 36 % (8/22; [95-% IZ: 17; 59]) v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji z azacitidinom (p = 0,021).

Pri bolnikih z mutacijami IDH1/IDH2 je bila stopnja CR + CRi 75 % (46/61; [95-% IZ: 63; 86]) v skupini, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom, in 11 % (3/28; [95-% IZ: 2; 28]) v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji z azacitidinom (p < 0,001).

Od bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom, ki so bili ob izhodišču odvisni od transfuzije rdečih krvnih celic, jih je 49 % (71/144) postalo neodvisnih od transfuzije. Od bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom, ki so bili ob izhodišču odvisni od transfuzije trombocitov, jih je 50 % (34/68) postalo neodvisnih od transfuzije.

Mediani čas do prvega odziva CR ali CRi je bil pri zdravljenju z venetoklaksom v kombinaciji z azacitidinom 1,3 meseca (razpon: od 0,6 do 9,9 meseca). Mediani čas do najboljšega odziva CR ali CRi je bil 2,3 meseca (razpon: 0,6 do 24,5 meseca).

Slika 6: Drevesni diagram za celokupno preživetje po podskupinah iz študije VIALE-A



- = ni bilo doseženo.

Za vnaprej opredeljeni sekundarni opazovani dogodek OS v podskupini z mutacijo IDH1/2,  $p < 0,0001$  (nestratificirani test log-rank).

Nestratificirano razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) je prikazano na osi X z logaritmično lestvico.

## *Venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom ali decitabinom za zdravljenje bolnikov z na novo diagnosticirano AML – študija M14-358*

Študija M14-358 je bila nerandomizirana klinična študija 1./2. faze, v katerem so preskušali venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom (n = 84) ali decitabinom (n = 31) pri bolnikih z na novo diagnosticirano AML, ki niso bili primerni za intenzivno kemoterapijo. Bolniki so prejeli venetoklaks z dnevno titracijo do končnega odmerka 400 mg enkrat na dan. Azacitidin so v študiji M14-358 dajali na podoben način kot v randomizirani študiji VIALE-A. Decitabin so dajali intravensko v odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega ciklusa, in sicer od 1. dne 1. ciklusa.

Mediani čas spremljanja pri uporabi venetoklaksa v kombinaciji z decitabinom je bil 40,4 meseca (razpon: od 0,7 do 42,7 meseca).

Mediana starost bolnikov, zdravljenih z venetoklaksom v kombinaciji z decitabinom, je bila 72 let (razpon: od 65 do 86 let), 87 % je bilo belcev, 48 % je bilo moških, 87 % pa jih je imelo rezultat po ECOG 0 ali 1. Stopnja CR + CRi pri kombinaciji z decitabinom je bila 74 % (95-% IZ: 55; 88).

### Starejši bolniki

Med 194 bolniki s predhodno zdravljeno KLL, ki so prejeli venetoklaks v kombinaciji z rituksimabom, je bilo 50 % starih 65 let ali več.

Med 107 bolniki, pri katerih so v študiji M13-982 ocenjevali učinkovitost, je bilo 57 % starih 65 let ali več.

Med 127 bolniki, pri katerih so v študiji M14-032 ocenjevali učinkovitost, je bilo 58 % starih 65 let ali več.

Med 352 bolniki, pri katerih so ocenjevali varnost v 3 odprtih študijah z monoterapijo, je bilo 57 % starih 65 let ali več.

Med 283 bolniki z na novo diagnosticirano AML, ki so jih zdravili v klinični študiji VIALE-A (skupina, ki je prejela venetoklaks v kombinaciji z azacitidinom), je bilo 96 % starih  $\geq$  65 let, 60 % pa  $\geq$  75 let.

Med 31 bolniki, ki so jih v klinični študiji M14-358 zdravili z venetoklaksom v kombinaciji z decitabinom, je bilo 100 % starih  $\geq$  65 let, 26 % pa  $\geq$  75 let.

Med starejšimi in mlajšimi bolniki v študijah s kombinacijo in študijah z monoterapijo niso ugotovili klinično pomembnih razlik glede varnosti in učinkovitosti.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Venclyxto za vse podskupine pediatrične populacije pri KLL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Venclyxto za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri AML (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po večkratnem peroralnem dajanju je venetoklaks dosegel največjo koncentracijo v plazmi v 5-8 urah po odmerku. AUC venetoklaksa se je v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu odmerkov od 150 do 800 mg povečevala sorazmerno. Ob malo mastnem obroku je bila po odmerku 400 mg enkrat na dan povprečna ( $\pm$  standardni odklon)  $C_{\max}$  venetoklaksa v stanju dinamičnega ravnovesja  $2,1 \pm 1,1$  mcg/ml in njegova  $AUC_{24}$   $32,8 \pm 16,9$  mcg•h/ml.

### Vpliv hrane

V primerjavi z jemanjem na tešče je jemanje zdravila z malo mastnim obrokom povečalo izpostavljenost venetoklaksu za približno 3,4-krat, z zelo mastnim obrokom pa za 5,1- do 5,3-krat. Venetoklaks je priporočljivo jemati med obrokom (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Venetoklaks je v veliki meri vezan na beljakovine v človeški plazmi; v razponu mikromolarnih koncentracij od 1-30 (0,87-26 mcg/ml) je nevezana frakcija v plazmi  $< 0,01$ . Povprečno razmerje med krvjo in plazmo je bilo 0,57. Populacijska ocena navideznega volumna porazdelitve ( $V_{dss}/F$ ) venetoklaksa je pri bolnikih segala od 256 do 321 l.

### Biotransformacija

Študije *in vitro* kažejo, da se venetoklaks presnavlja predvsem s citokromom P450 CYP3A4. Glavni presnovek v plazmi je M27; njegovo inhibicijsko delovanje na BCL-2 je *in vitro* vsaj 58-krat manjše od venetoklaksa.

### Študije medsebojnega delovanja in vitro

#### *Sočasna uporaba s substrati CYP in UGT*

Študije *in vitro* kažejo, da venetoklaks v klinično pomembni koncentraciji ne zavira in ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Venetoklaks *in vitro* šibko zavira CYP2C8, CYP2C9 in UGT1A1, vendar predvidoma ne povzroči klinično pomembnega zavrtja. Venetoklaks ne zavira UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ali UGT2B7.

#### *Sočasna uporaba s substrati/zaviralci prenašalcev*

Venetoklaks je substrat P-gp in BCRP, obenem pa je tudi zaviralec P-gp in BCRP in šibak zaviralec OATP1B1 *in vitro* (glejte poglavje 4.5). Ni pričakovati, da bi venetoklaks v klinično pomembni koncentraciji zaviral OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

### Izločanje

Populacijska ocena eliminacijskega razpolovnega časa terminalne faze venetoklaksa je približno 26 ur. Kopičenje venetoklaksa je minimalno; razmerje kopičenja je od 1,30 do 1,44. Po enkratni peroralni uporabi 200 mg radioaktivno označenega [ $^{14}$ C]-venetoklaksa pri zdravih preiskovancih se je v 9 dneh  $> 99,9$  % odmerka izločilo v blatu in  $< 0,1$  % v urinu. Nespremenjeni venetoklaks je predstavljal 20,8 % uporabljenega radioaktivnega odmerka, izločenega v blatu. Farmakokinetika venetoklaksa se sčasoma ne spreminja.

## Posebne populacije bolnikov

### Okvara ledvic

Opravljena je bila analiza populacijske farmakokinetike, ki je zajela 321 preiskovancev z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina  $[CrCl] \geq 60$  in  $< 90$  ml/min), 219 preiskovancev z zmerno okvaro ledvic ( $CrCl \geq 30$  in  $< 60$  ml/min), 5 preiskovancev s hudo okvaro ledvic ( $CrCl \geq 15$  in  $< 30$  ml/min) in 224 preiskovancev z normalnim delovanjem ledvic ( $CrCl \geq 90$  ml/min). Na podlagi te analize je izpostavljenost venetoklaksu pri osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic podobna kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Farmakokinetike venetoklaksa niso raziskali pri bolnikih s  $CrCl < 15$  ml/min in tudi ne pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.2).

### Okvara jeter

Opravljena je bila analiza populacijske farmakokinetike, ki je zajela 74 preiskovancev z blago okvaro jeter, 7 preiskovancev z zmerno okvaro jeter in 442 preiskovancev z normalnim delovanjem jeter. Na podlagi te analize je izpostavljenost venetoklaksu pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter podobna kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Blaga okvara jeter je bila opredeljena kot normalen celokupni bilirubin in aspartat-transaminaza (AST) nad zgornjo normalno mejo (ZNM) ali kot celokupni bilirubin  $> 1,0$ - do  $1,5$ -kratna ZNM, zmerna okvara kot celokupni bilirubin  $> 1,5$ - do  $3,0$ -kratna ZNM in huda okvara jeter kot celokupni bilirubin  $> 3,0$ -kratna ZNM.

V namenski študiji okvare jeter sta bila po prejemu enkratnega 50 mg odmerka venetoklaksa  $C_{max}$  in AUC venetoklaksa pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A;  $n=6$ ) ali zmerno (Child-Pugh B;  $n=6$ ) okvaro jeter podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C;  $n=5$ ) je bila srednja  $C_{max}$  venetoklaksa podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, vendar je bila  $AUC_{inf}$  venetoklaksa v povprečju 2,7-krat višja (razpon: ni prišlo do 5-kratnega zvišanja vrednosti) kot  $AUC_{inf}$  venetoklaksa pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

### Vplivi starosti, spola, telesne mase in rase

Na podlagi analiz populacijske farmakokinetike starost, spol in telesna masa ne vplivajo na očistek venetoklaksa. Izpostavljenost je pri preiskovancih azijskega porekla za 67 % večja kot pri preiskovancih, ki niso azijskega porekla. Ta razlika ni klinično pomembna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Med toksičnimi učinki, opaženimi v študijah venetoklaksa na živalih, je bilo od odmerka odvisno zmanjšanje števila limfocitov in zmanjšanje mase eritrocitov. Oba učinka sta bila po prenehanju uporabe venetoklaksa reverzibilna in okrevanje števila limfocitov se je pojavilo 18 tednov po zdravljenju. Prizadete so bile tako celice B kot celice T, toda najpomembnejše je bilo zmanjšanje števila celic B.

Venetoklaks je povzročil tudi nekrozo posamičnih celic v različnih tkivih, med drugim v žolčniku in eksokrinem pankreasu, a brez prizadetosti integritete tkiv in brez motenega delovanja organov; te spremembe so bile minimalne do blage.

Po približno 3 mesecih vsakodnevne uporabe pri psih je venetoklaks povzročil progresivno belo razbarvanje dlake zaradi izgube melaninskega barvila v dlaki.

### Kancerogenost/genotoksičnost

Venetoklaks in glavni presnovek pri človeku M27 nista bila rakotvorna v 6-mesečni transgeni (Tg.rasH2) študiji kancerogenosti na miših pri peroralnih odmerkih venetoklaksa do 400 mg/kg/dan in pri enkratnem 250 mg/kg/dan odmerku M27. Stopnje izpostavljenosti (AUC) glede na klinično AUC pri odmerku 400 mg/dan so bile približno 2-krat večje za venetoklaks in 5,8-krat za M27.

Venetoklaks ni bil genotoksičen v preizkusu mutagenosti pri bakterijah, preizkusu kromosomskih aberacij *in vitro* in mikrojedrnem preizkusu pri miših *in vivo*. Presnovek M27 je bil negativen glede genotoksičnosti v preizkusu mutagenosti pri bakterijah in preizkusu kromosomskih aberacij.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri mišjih samcih in samicah niso opazili vplivov na plodnost. Toksičnost za moda (izguba zarodnih celic) je bila opažena v splošnih študijah toksičnosti pri psih pri 0,5- do 18-kratni izpostavljenosti glede na izpostavljenost pri človeku (AUC) ob uporabi 400 mg odmerka. Reverzibilnost te spremembe ni dokazana.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri miših je bil venetoklaks povezan z večjo postimplantacijsko izgubo in zmanjšanjem mase telesa ploda pri 1,1-kratni izpostavljenosti glede na izpostavljenost pri človeku (AUC) ob uporabi 400 mg odmerka. Glavni presnovek M27 pri človeku je bil povezan s postimplantacijsko izgubo in resorpcijami pri približno 9-kratni izpostavljenosti, glede na izpostavljenost pri človeku (M27-AUC) ob uporabi 400 mg odmerka venetoklaksa. Pri kuncih je bil venetoklaks pri 0,1-kratni izpostavljenosti glede na izpostavljenost pri človeku (AUC) ob uporabi 400 mg odmerka toksičen za samice-matere, vendar ne za plod.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Venclxyto 10 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

kopovidon (K 28)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
polisorbato 80 (E433)  
natrijev stearilfumarat  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341 (ii))

##### Filmska obloga

rumeni železov oksid (E172)  
polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
smukec (E553b)

#### Venclxyto 50 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

kopovidon (K 28)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
polisorbato 80 (E433)  
natrijev stearilfumarat  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341 (ii))

##### Filmska obloga

rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)  
polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
smukec (E553b)

#### Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

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

##### Filmska obloga

rumeni železov oksid (E172)  
polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
smukec (E553b)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete  
2 leti.

Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete  
2 leti.

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete  
3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete zdravila Venclyxto so pakirane v pretisnem omotu iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije, ki vsebuje 1, 2 ali 4 filmsko obložene tablete.

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete  
Filmsko obložene tablete so pakirane v škatlah, ki vsebujejo 10 ali 14 tablet (v pretisnih omotih po 2 tableti).

Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete  
Filmsko obložene tablete so pakirane v škatlah, ki vsebujejo 5 ali 7 tablet (v pretisnih omotih po 1 tableto).

### Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so pakirane v škatlah, ki vsebujejo 7 (v pretisnih omotih po 1 tableto) ali 14 tablet (v pretisnih omotih po 2 tableti); ali v večkratnem pakiranju, ki vsebuje 112 tablet (4 x 28 tablet (v pretisnih omotih po 4 tablete)).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 5. december 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 11. avgust 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Venclyxto se mora v vsaki državi članici imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen:

- Obveščanju hematologov o tveganju za TLS, doslednem upoštevanju sheme titracije odmerka in ukrepov za zmanjševanje tveganja za TLS pri zdravilu Venclyxto v posodobljenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Obveščanju hematologov, da vsakemu bolniku priskrbijo kartico za bolnika, ki vključuje seznam simptomov TLS, ki bolnika spodbudi k ukrepanju, vključno s tem, da poišče takojšnjo zdravniško pomoč v primeru pojava teh simptomov in spodbuja bolnike k preprečevanju pojava TLS.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Venclyxto trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki naj bi predpisovali, izdajali ali jemali zdravilo Venclyxto, dostop do naslednjega paketa izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnika
- Paket z informacijami za bolnika

**Izobraževalno gradivo za zdravnika:**

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Kartica za bolnika
- **Kartica za bolnika:**
  - kontaktni podatki zdravnika, ki predpisuje venetoklaks, in bolnika;
  - navodila bolnikom, kako zmanjšati tveganje za TLS;
  - seznam simptomov TLS, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje bolnika, vključno s tem, da bolnik poišče takojšnjo zdravniško pomoč v primeru pojava teh simptomov;
  - navodila, da mora bolnik kartico za bolnika ves čas nositi s seboj in jo pokazati zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo oskrbo (tj. zdravstvenim delavcem v okviru nujne medicinske pomoči itd.);
  - informacije za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, o tem, da je zdravljenje z venetoklaksom povezano s tveganjem za pojav TLS.

**Paket z informacijami za bolnika:**

Navodilo za uporabo

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (pakiranje za 5 dni)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju ‘Kako jemati’ navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (pakiranje za 7 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan. Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 10 mg tablete  
venetoklaks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (pakiranje za 5 dni)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
5 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan. Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (pakiranje za 7 dni)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan. Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 50 mg tablete  
venetoklaks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (pakiranje za 7 dni)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
7 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan. Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 100 mg tablete  
venetoklaks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (pakiranje za 7 dni)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek **zjutraj** z vodo ob obroku. Popijte 1,5 – 2 litra vode na dan. Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA - večkratno pakiranje (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Večkratno pakiranje: 112 (4 x 28) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA - večkratno pakiranje (brez modrega okenca)**

**1. IME ZDRAVILA**

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete  
venetoklaks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
Del večkratnega pakiranja, ni na voljo samostojno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Vzemite vaš odmerek vsak dan ob istem času z vodo ob obroku.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Pomembno je, da sledite navodilom v poglavju 'Kako jemati' navodila za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1138/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

venclxyto 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete venetoklaks

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Venclyxto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Venclyxto
3. Kako jemati zdravilo Venclyxto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Venclyxto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Venclyxto in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Venclyxto**

Zdravilo Venclyxto je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino venetoklaks. Spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci BCL-2".

##### **Za kaj se uporablja zdravilo Venclyxto**

Zdravilo Venclyxto se uporablja za zdravljenje odraslih:

- s kronično limfocitno levkemijo (KLL). Zdravilo Venclyxto vam lahko dajo v kombinaciji z drugimi zdravili ali samo;
- z akutno mieloično levkemijo (AML). Zdravilo Venclyxto vam bodo dali v kombinaciji z drugimi zdravili.

KLL je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice, imenovane limfociti, in bezgavke. Pri KLL se limfociti množijo prehitro in živijo predolgo, tako da jih je v krvi preveč.

AML je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice, imenovane mieloične celice. Pri AML se mieloične krvne celice v kostnem mozgu in krvi zelo hitro množijo in rastejo, zato jih je preveč, rdečih krvnih celic v krvi pa je premalo.

##### **Kako deluje zdravilo Venclyxto**

Zdravilo Venclyxto deluje tako, da v telesu zavira beljakovino, imenovano "BCL-2". Ta beljakovina je prisotna v velikih količinah v nekaterih rakavih celicah in rakavim celicam pomaga preživeti. Zaviranje te beljakovine pomaga pri ubijanju in zmanjševanju števila rakavih celic. Upočasni tudi poslabšanje bolezni.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Venclyxto

### Ne jemljite zdravila Venclyxto, če:

- ste alergični na učinkovino venetoklaks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- imate KLL in na začetku vašega zdravljenja ali v obdobju postopnega povečevanja odmerka (običajno v 5 tednih) jemljete katero koli izmed spodaj naštetih zdravil. To je zato, ker se lahko pojavijo resni in življenje ogrožajoči učinki, če se zdravilo Venclyxto vzame s temi zdravili:
  - itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ali vorikonazol za zdravljenje glivičnih okužb,
  - klaritromicin za zdravljenje bakterijskih okužb,
  - ritonavir pri okužbi s HIV.

Ko bo odmerek zdravila Venclyxto povečan do celotnega standardnega odmerka, s svojim zdravnikom preverite, če lahko znova začnete jemati ta zdravila.

- jemljete zdravilo rastlinskega izvora iz šentjanževke, ki se uporablja pri depresiji. Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro preden vzamete zdravilo Venclyxto.

Pomembno je, da zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri poveste o vseh zdravilih, ki jih jemljete, vključno z zdravili na recept in brez recepta, vitamini in dopolnili rastlinskega izvora. Zdravnik vam bo morda določil, da prenehate jemati določena zdravila, ko boste prvič začeli jemati zdravilo Venclyxto in v prvih dneh oziroma tednih, ko vam bo odmerek povečeval do celotnega standardnega odmerka.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Venclyxto se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate kakršne koli težave z ledvicami, ker je tveganje za neželeni učinek, imenovan sindrom tumorske lize, pri vas lahko povečano,
- imate težave z jetri, ker je tveganje za neželene učinke pri vas lahko povečano. Zdravnik vam bo morda moral znižati odmerek zdravila Venclyxto.
- menite, da bi lahko imeli okužbo ali pa ste v preteklosti imeli dolgotrajno ali ponavljajočo okužbo,
- boste cepljeni.

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas ali pa niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro preden vzamete to zdravilo.

### Sindrom tumorske lize

Pri nekaterih ljudeh se lahko razvijejo nenavadne vrednosti nekaterih soli (kot so kalijeve soli in soli sečne kisline) v krvi zaradi hitrega razpada rakavih celic med zdravljenjem. To lahko povzroči spremembo v delovanju ledvic, do neenakomernega srčnega utripa ali napada krčev. To se imenuje sindrom tumorske lize (TLS- tumour lysis syndrome). Tveganje za pojav TLS je v prvih dneh oziroma tednih zdravljenja z zdravilom Venclyxto, ko povečujete odmerek.

### Če imate KLL

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo opravili krvne preiskave za ugotavljanje TLS.

Predn boste začeli zdravljenje z zdravilom Venclyxto, vam bo zdravnik predpisal zdravila za zmanjševanje vrednosti sečne kisline v telesu.

Pitje večjih količin vode, najmanj 1,5 do 2 litrov vode na dan, pomaga pri odstranjevanju razpadnih produktov rakavih celic iz telesa z urinom in lahko zmanjša tveganje, da se pri vas razvije TLS (glejte poglavje 3).

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavi kateri od simptomov TLS, navedenih v poglavju 4.

Če pri vas obstaja tveganje za TLS vas bodo morda zdravili v bolnišnici, tako da boste, če bo potrebno, lahko prejeli tekočine v veno, pogosteje vam bodo opravljali preiskave krvi in vas spremljali glede neželenih učinkov. To je zato, da se ugotovi, ali lahko še naprej varno jemljete to zdravilo.

### **Če imate AML**

Morda vas bodo zdravili v bolnišnici, kjer bosta zdravnik ali medicinska sestra poskrbela, da boste dobili dovolj vode/tekočine, vam dala zdravila za preprečevanje kopičenja sečne kisline v telesu in opravila preiskave krvi, preden boste začeli jemati zdravilo Venclyxto, med povečevanjem odmerka in ko boste začeli jemati celotni odmerek.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Venclyxto se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati. To pa zato, ker njegove uporabe pri teh starostnih skupinah niso preučevali.

### **Druga zdravila in zdravilo Venclyxto**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko ta zvečajo ali zmanjšajo količino venetoklaksa v krvi:

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ali vorikonazol
- antibiotiki za zdravljenje bakterijskih okužb – ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, nafcilin ali rifampicin
- zdravila za preprečevanje napadov krčev ali epilepsije – karbamazepin, fenitoin
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV – efavirenz, etravirin, ritonavir
- zdravila za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka ali angine pectoris – diltiazem, verapamil
- zdravila za znižanje ravni holesterola v krvi –olestiramin, kolestipol, kolesevelam
- zdravila za zdravljenje boleznih pljuč, imenovane pljučna arterijska hipertenzija - bozentan
- zdravilo za zdravljenje motnje spanja (nakrolepsije) poznano kot modafinil
- zdravilo rastlinskega izvora s šentjanževko

Zdravnik lahko spremeni vaš odmerek zdravila Venclyxto.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko zdravilo Venclyxto vpliva na njihovo delovanje:

- zdravili, ki preprečujeta krvne strdke, varfarin, dabigatran
- zdravilo za zdravljenje težav s srcem poznano kot digoksin
- zdravilo za zdravljenje raka poznano kot everolimus
- zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavračanja organov, poznano kot sirolimus
- zdravila za zniževanje vrednosti holesterola v krvi, poznana kot statini

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta, zdravila rastlinskega izvora in dopolnila. To pa zato, ker zdravilo Venclyxto lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil. Tudi druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Venclyxto.

### **Zdravilo Venclyxto skupaj s hrano in pijačo**

Ne jejte izdelkov iz grenivke, seviljskih pomaranč (grenke pomaranče, ki se pogosto uporabljajo v marmeladah) ali zvezdnega sadeža (karambole), med jemanjem zdravila Venclyxto – to vključuje njihovo uživanje, pitje soka iz teh sadežev ali jemanje dopolnil, ki jih lahko vsebujejo. To pa zato, ker lahko povečajo količino venetoklaksa v krvi.

### **Nosečnost**

- Ne zanosite med jemanjem tega zdravila. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravila Venclyxto se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Ni informacij o varnosti venetoklaksa pri nosečnicah.

### **Kontracepcija**

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 30 dni po koncu jemanja zdravila Venclyxto uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije, da bi se izognile nosečnosti. Če uporabljate hormonske kontracepcijske tablete ali pripomočke, morate uporabiti tudi pregradno metodo kontracepcije (kot so kondomi), ker lahko zdravilo Venclyxto vpliva na učinke kontracepcijskih tabletk ali pripomočkov.
- Takoj obvestite zdravnika, če zanosite med jemanjem tega zdravila.

### **Dojenje**

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti. Ni znano ali učinkovina v zdravilu Venclyxto prehaja v materino mleko.

### **Plodnost**

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravilo Venclyxto povzroči neplodnost pri moških (majhno število ali brez spermijev). To lahko vpliva na vašo sposobnost, da zaplodite otroka. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Venclyxto se z zdravnikom posvetujte o shranitvi semenske tekočine.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Po jemanju zdravila Venclyxto se boste morda počutili utrujeno ali omotično, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabo orodja ali strojev. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Venclyxto vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako jemati zdravilo Venclyxto**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Koliko vzeti**

#### **Če imate KLL**

Zdravljenje z zdravilom Venclyxto boste začeli z majhnim odmerkom, kar bo trajalo 1 teden. Zdravnik vam bo v naslednjih štirih tednih postopoma povečal odmerek do celotnega standardnega odmerka. V prvih 4 tednih boste vsak teden dobili novo pakiranje.

- začetni odmerek je 20 mg (dve 10 mg tableti) enkrat na dan, 7 dni
- odmerek bo povečan na 50 mg (ena 50 mg tableta) enkrat na dan, 7 dni
- odmerek bo povečan na 100 mg (ena 100 mg tableta) enkrat na dan, 7 dni
- odmerek bo povečan na 200 mg (dve 100 mg tableti) enkrat na dan, 7 dni
- odmerek bo povečan na 400 mg (štiri 100 mg tablete) enkrat na dan, 7 dni.
  - Če jemljete zdravilo Venclyxto samo, 400 mg dnevni odmerek, ki je standardni odmerek, boste jemali tako dolgo, kot bo potrebno.
  - Če jemljete zdravilo Venclyxto v kombinaciji z rituksimabom, boste jemali 400 mg dnevni odmerek 24 mesecev.
  - Če jemljete zdravilo Venclyxto v kombinaciji z obinutuzumabom, boste jemali 400 mg dnevni odmerek približno 10 mesecev.

Vaš odmerek bo zaradi neželenih učinkov morda potrebno prilagoditi. Zdravnik vam bo svetoval, kakšen odmerek je primeren za vas.

### **Če imate AML**

Zdravljenje z zdravilom Venclxyto boste začeli z manjšim odmerkom. Zdravnik bo odmerek prve 3 dni vsak dan postopoma povečeval. Po 3 dneh boste jemali celotni standardni odmerek. Odmerek (tablete) je treba jemati enkrat na dan.

**Odmerki so navedeni v spodnji preglednici.**

<b>Dan</b>	<b>Dnevni odmerek zdravila Venclxyto</b>
1.	100 mg (ena 100-mg tableta)
2.	200 mg (dve 100-mg tableti)
3. in poznejši	400 mg (štiri 100-mg tablete)

Zdravnik vam bo dal zdravilo Venclxyto v kombinaciji z drugim zdravilom (azacitidin ali decitabin). Zdravilo Venclxyto boste v celotnem odmerku jemali, dokler se AML ne bo poslabšala ali dokler zdravila Venclxyto ne boste mogli več jemati zaradi resnih neželenih učinkov.

### **Kako jemati zdravilo Venclxyto**

- tablete vzemite ob obroku vsak dan ob približno istem času
- tablete pogoltnite cele s kozarcem vode
- tablet ne žvečite, drobite ali lomite
- v prvih dneh oziroma tednih zdravljenja, ko povečujete odmerek, jemljite tablete zjutraj, da se boste lažje dogovorili glede krvnih preiskav, če bo potrebno.

Če ste po jemanju zdravila Venclxyto bruhal, tisti dan ne vzemite nobenega dodatnega odmerka. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času. Če imate težave z jemanjem tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

### **Pijte veliko vode**

#### **Če imate KLL**

Zelo pomembno je, da v prvih 5 tednih jemanja zdravila Venclxyto pijete veliko vode. To bo pomagalo, da se produkti razgradnje rakavih celic iz krvi odstranjujejo z urinom.

Začnite s pitjem vsaj 1,5 do 2 litrov vode na dan dva dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Venclxyto. V to količino lahko vključite tudi brezalkoholne in brezkofeinske pijače, toda izključite sokove iz grenivke, seviljske pomaranče ali zvezdnega sadeža (karambole). Na dan začetka zdravljenja z zdravilom Venclxyto nadaljujte s pitjem vsaj 1,5 do 2 litrov vode. Enako količino vode popijte (vsaj 1,5 do 2 litrov na dan) dva dni pred in na dan, ko vam bodo povečali odmerek zdravila.

Če vaš zdravnik meni, da pri vas obstaja tveganje za TLS, vas bodo morda zdravili v bolnišnici, da boste lahko prejeli dodatno tekočino v veno, če bo potrebno, pogosteje vam bodo opravljali preiskave krvi in vas spremljali glede neželenih učinkov. To je zato, da se ugotovi ali lahko še naprej varno jemljete to zdravilo.

#### **Če imate AML**

Zelo pomembno je, da med jemanjem zdravila Venclxyto pijete veliko vode, zlasti na začetku zdravljenja in ob povečanju odmerka. Pitje vode bo pomagalo, da se bodo z urinom iz krvi odstranili produkti razgradnje rakavih celic. Če boste v bolnišnici, bosta zdravnik ali medicinska sestra po potrebi za to poskrbela tako, da vam bosta tekočino dajala v žilo.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Venclxyto, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Venclxyto, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro oziroma pojdite takoj v bolnišnico. Vzemite tablete in to navodilo s seboj.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Venclyxto**

- Če je od časa, ko običajno vzamete vaš odmerek, minilo manj kot 8 ur, ga vzemite čim prej.
- Če je od časa, ko običajno vzamete vaš odmerek, minilo več kot 8 ur, ta dan ne vzemite odmerka. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Ne prenehajte jemati zdravilo Venclyxto**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam zdravnik ne naroči tako. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ob jemanju tega zdravila se lahko pojavijo naslednji resni neželeni učinki:

### **Sindrom tumorske lize** (pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Takoj prenehajte z jemanjem zdravila Venclyxto in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov TLS:

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico
- občutek slabosti ali slabost (siljenje na bruhanje ali bruhanje)
- občutek zmedenosti
- občutek kratke sape
- neenakomeren srčni utrip
- temen ali moten urin
- občutek nenavadne utrujenosti
- bolečina v mišicah ali nelagodje v sklepih
- krči ali napadi krčev
- bolečina v trebuhu in napihnjenost

### **Majhno število belih krvnih celic (nevtropenija) in okužbe** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom Venclyxto preveril krvno sliko. Majhno število belih krvnih celic lahko poveča tveganje za okužbo. Znaki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, občutek šibkosti ali zmedenosti, kašelj, bolečino ali pekoči občutek pri uriniranju. Nekatere okužbe, kot so pljučnica ali okužbe krvi (sepsa), so lahko resne in lahko povzročijo smrt. Takoj povejte zdravniku, če med jemanjem tega zdravila opazite znake okužbe.

### **Povejte zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

#### **Če imate KLL**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pljučnica
- okužbe zgornjih dihal – znaki vključujejo izcedek iz nosu, vneto žrelo ali kašelj
- driska
- občutek slabosti ali slabost (siljenje na bruhanje ali bruhanje)
- zaprtje
- občutek utrujenosti

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi

- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- nizko število belih krvnih celic, imenovanih limfociti
- povečano vrednost kalija
- povečane vrednosti soli v telesu (elektrolita), imenovane fosfat

- nizko vrednost kalcija

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- huda okužba krvi (sepsa)
- okužba sečil
- majhno število belih krvnih celic s povišano telesno temperaturo (vročinska nevtropenija)

Krvni testi lahko pokažejo tudi:

- povečano vrednost kreatinina
- povečano vrednost sečnine

### **Če imate AML**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek slabosti ali slabost (siljenje na bruhanje ali bruhanje)
- driska
- razjede v ustih
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- okužba pljuč ali krvi
- pomanjkanje apetita
- bolečine v sklepih
- omotica ali omedlevica
- glavobol
- kratka sapa
- krvavitev
- nizek krvni tlak
- okužba sečil
- zmanjšanje telesne mase
- bolečina v trebuhu

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija)
- zmanjšano število belih krvnih celic s povišano telesno temperaturo (vročinska nevtropenija)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- zvišano vrednost celokupnega bilirubina
- nizko raven kalija v krvi

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- žolčni kamni ali okužba žolčnika

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Venclxyto**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.



Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Venclyxto

Učinkovina je venetoklaks.

- Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg venetoklaksa.
- Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg venetoklaksa.
- Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg venetoklaksa.

Druge sestavine so:

- Jedro tablete: kopovidon (K 28), polisorbit 80 (E433), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni (E341 (ii)), natrijev stearilfumarat.

Filmska obloga:

- Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172), polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172), polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b).

### Izgled zdravila Venclyxto in vsebina pakiranja

Venclyxto 10 mg filmsko obložena tableta je svetlo rumena, okrogla s premerom 6 mm, oznako V na eni in 10 na drugi strani.

Venclyxto 50 mg filmsko obložena tableta je bež, podolgovata, dolga 14 mm, z oznako V na eni in 50 na drugi strani.

Venclyxto 100 mg filmsko obložena tableta je svetlo rumena, podolgovata, dolga 17,2 mm, z oznako V na eni in 100 na drugi strani.

Venclyxto tablete so na voljo v pretisnih omotih, ki so pakirani v škatle, kot sledi:

Venclyxto 10 mg filmsko obložene tablete:

- 10 tablet (5 pretisnih omotov s po 2 tabletama)
- 14 tablet (7 pretisnih omotov s po 2 tabletama)

Venclyxto 50 mg filmsko obložene tablete:

- 5 tablet (5 pretisnih omotov s po 1 tableto)
- 7 tablet (7 pretisnih omotov s po 1 tableto)

Venclyxto 100 mg filmsko obložene tablete:

- 7 tablet (7 pretisnih omotov s po 1 tableto)
- 14 tablet (7 pretisnih omotov s po 2 tabletama)
- 112 (4 x 28) tablet (4 škatle s 7 pretisnimi omoti s po 4 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

### **Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

**Če želite poslušati ali želite kopijo navodila za uporabo v Braillovi pisavi, natisnjeno z večjo pisavo ali v zvočni obliki, se obrnite na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.**