

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg venetoklaxu.

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg venetoklaxu.

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Venclyxto 10 mg filmom obalená tableta
Svetložltá okrúhla bikonvexná tableta s priemerom 6 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej strane číslo "10".

Venclyxto 50 mg filmom obalená tableta
Béžová podlhovastá bikonvexná tableta s dĺžkou 14 mm a šírkou 8 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej strane číslo "50".

Venclyxto 100 mg filmom obalená tableta
Svetložltá podlhovastá bikonvexná tableta s dĺžkou 17,2 mm a šírkou 9,5 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej strane číslo "100".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Venclyxto je v kombinácii s obinutuzumabom indikované na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časť 5.1).

Venclyxto je v kombinácii s rituximabom indikované na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

Monoterapia Venclyxtom je indikovaná na liečbu CLL:

- v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie *TP53* u dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná alebo zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora, alebo
- v neprítomnosti delécie 17p alebo mutácie *TP53* u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala chemoimunoterapia, ako aj liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora.

Venclyxto je v kombinácii s hypometylačnou látkou indikované na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), ktorí nie sú spôsobilí na intenzívnu chemoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu venetoklaxom má začať a monitorovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinových liekov. U pacientov liečených venetoklaxom sa môže vyvinúť syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS). Na prevenciu a zníženie rizika TLS sa majú dodržiavať informácie opísané v tejto časti vrátane hodnotenia rizika, profylaktických opatrení, schémy titrácie dávky, laboratórneho monitorovania a liekových interakcií.

Dávkovanie

Chronická lymfocytová leukémia

Schéma titrácie dávky

Začiatočná dávka venetoklaxu je 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Dávka sa musí postupne zvyšovať v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg, ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Schéma zvyšovania dávky u pacientov s CLL

Týždeň	Denná dávka venetoklaxu
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5-týždňová schéma titrácie dávky je navrhnutá tak, aby sa postupne znižovala nádorová záťaž (debulk) a znižovalo riziko TLS.

Venetoklax v kombinácii s obinutuzumabom

Venetoklax sa podáva počas celkovo 12 cyklov, pričom každý cyklus má 28 dní: 6 cyklov v kombinácii s obinutuzumabom a následne 6 cyklov venetoklax samostatne.

Obinutuzumab sa podáva v 1. deň 1. cyklu v dávke 100 mg a následná dávka 900 mg sa môže podať v 1. alebo 2. deň. V 8. a 15. deň 1. cyklu a potom v 1. deň každého ďalšieho 28-dňového cyklu – spolu 6 cyklov - sa podáva dávka 1000 mg.

Začnite postupovať podľa 5-týždňovej schémy titrácie dávky venetoklaxu (pozri tabuľku 1) od 22. dňa 1. cyklu až do 28. dňa 2. cyklu.

Po ukončení schémy titrácie dávky je odporúčaná dávka venetoklaxu 400 mg jedenkrát denne od 1. dňa 3. cyklu obinutuzumabu až do posledného dňa 12. cyklu.

Dávka venetoklaxu po titrácii v kombinácii s rituximabom

Odporúčaná dávka venetoklaxu v kombinácii s rituximabom je 400 mg jedenkrát denne (podrobnosti o kombinovanom režime pozri časť 5.1).

Rituximab sa podáva po ukončení schémy titrácie dávky a po tom, ako pacient dostával odporúčanú dennú dávku 400 mg venetoklaxu počas 7 dní.

Venetoklax sa užíva 24 mesiacov od 1. dňa 1. cyklu rituximabu (pozri časť 5.1).

Dávka venetoklaxu po titrácii v monoterapii

Odporúčaná dávka venetoklaxu je 400 mg jedenkrát denne. Liečba pokračuje až do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje.

Akútne myeloidná leukémia

Odporúčaný dávkovací režim venetoklaxu (vrátane titrácie dávky) je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Schéma zvyšovania dávky u pacientov s AML

Deň	Denná dávka venetoklaxu
1	100 mg
2	200 mg
3 a ďalej	400 mg

Azacitidín sa má podávať v dávke 75 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA) buď intravenózne alebo subkutánne v 1. – 7. deň každého 28-dňového cyklu, počnúc 1. dňom 1. cyklu.

Decitabín sa má podávať v dávke 20 mg/m² BSA intravenózne v 1. – 5. deň každého 28-dňového cyklu, počnúc 1. dňom 1. cyklu.

Dávkovanie venetoklaxu sa môže v prípade potreby prerušiť na zvládnutie hematologických toxicít a obnovu krvného obrazu (pozri tabuľku 6).

V užívaní venetoklaxu v kombinácii s hypometylačnou látkou sa má pokračovať, kým sa nespozoruje progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita.

Prevenia syndrómu z rozpadu nádoru (TLS)

U pacientov liečených venetoklaxom sa môže vyvinúť TLS. Konkrétne podrobnosti o liečbe podľa indikácie choroby nájdete v príslušnej časti nižšie.

Chronická lymfocytová leukémia

Venetoklax môže spôsobiť rýchlu redukciu nádoru čo predstavuje riziko TLS počas počiatkovej 5-týždňovej fázy titrácie dávky u všetkých pacientov s CLL bez ohľadu na nádorovú záťaž a iné charakteristiky pacienta. Zmeny v elektrolytoch, ktoré sa spájajú s TLS a vyžadujú okamžitú reakciu, môžu nastať už 6 až 8 hodín po prvej dávke venetoklaxu a pri každom zvýšení dávky. U pacientov pred prvou dávkou venetoklaxu sa majú posúdiť individuálne faktory určujúce úroveň rizika TLS a pacientom sa má podať profylaktická hydratácia a antihyperuremická, aby sa znížilo riziko TLS.

Riziko TLS je prítomné stále a závisí od viacerých faktorov, vrátane sprievodných ochorení, predovšetkým zníženej funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 80 ml/min) a nádorovej záťaže. Splenomegália môže prispieť k celkovému riziku TLS. Riziko sa môže znižovať so znižovaním nádorovej záťaže pri liečbe venetoklaxom (pozri časť 4.4).

Pred začatím liečby venetoklaxom sa musí u všetkých pacientov vyhodnotiť nádorová záťaž, vrátane rádiografického vyhodnocovania (napr. CT sken). Musí sa urobiť biochemické vyšetrenie krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápnik a kreatinín) a musia sa upraviť existujúce abnormality.

V tabuľke 3 nižšie je opísaná odporúčaná profylaxia TLS a monitorovanie počas liečby venetoklaxom na základe určenia nádorovej záťaže podľa údajov z klinickej štúdie (pozri časť 4.4). Okrem toho je potrebné pri profylaxii a sledovaní rizika zobrať do úvahy všetky komorbidity u pacienta, a to buď ambulantne alebo v nemocnici.

Tabuľka 3: Odporúčaná profylaxia TLS podľa nádorovej záťaže u pacientov s CLL

Nádorová záťaž		Profylaxia		Sledovanie biochemických parametrov v krvi ^{c,d}
		Hydratácia ^a	Antihyperuremiaká ^b	Prostredie a frekvencia hodnotení
Nízka	Všetky LN < 5 cm A ALC < 25 x 10 ⁹ /l	Perorálne (1,5 – 2 l)	Alopurinol	Ambulantné <ul style="list-style-type: none"> • Pri prvej dávke 20 mg a 50 mg: pred podaním dávky, 6 až 8 hodín, 24 hodín • Následné zvýšenia dávky: pred podaním dávky
Stredná	Akakoľvek LN 5 cm až < 10 cm ALEBO ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Perorálne (1,5 – 2 l) a zvažiť dodatočnú intravenózne	Alopurinol	Ambulantné <ul style="list-style-type: none"> • Pri prvej dávke 20 mg a 50 mg: pred podaním dávky, 6 až 8 hodín, 24 hodín • Následné zvýšenia dávky: pred podaním dávky • Pri prvej dávke 20 mg a 50 mg: u pacientov s CrCl < 80 ml/min zvažiť hospitalizáciu; pozri informácie o monitorovaní v nemocnici nižšie
Vysoká	Akakoľvek LN ≥ 10 cm ALEBO ALC ≥ 25 x 10 ⁹ /l A akakoľvek LN ≥ 5 cm	Perorálne (1,5 – 2 l) a intravenózne (150 – 200 ml/h podľa znášateľnosti)	Alopurinol; v prípade zvýšenej počiatkovej hodnoty kyseliny močovej zvažiť rasburikázu	V nemocnici <ul style="list-style-type: none"> • Pri prvej dávke 20 mg a 50 mg: pred podaním dávky, 4, 8, 12 a 24 hodín Ambulantné <ul style="list-style-type: none"> • Následné zvýšenia dávky: pred podaním dávky, 6 až 8 hodín, 24 hodín

ALC = celkový počet lymfocytov; CrCl = klírens kreatinínu; LN = lymfatická uzlina.

^aPoučte pacientov, aby denne pili vodu počínajúc 2 dni pred zahájením titrácie dávky a počas fázy titrácie dávky, konkrétne pred a počas dní podávania na začiatku a pri každom ďalšom zvýšení dávky. Podajte intravenóznou hydratáciu každému pacientovi, ktorý netoleruje perorálnu hydratáciu.

^bZačnite podávať alopurinol alebo inhibítor xantinoxidázy 2 až 3 dni pred začiatkom podávania venetoklaxu.

^cVyhodnoťte biochemické parametre v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápnik a kreatinín); kontrola v reálnom čase.

^dPri ďalšom zvyšovaní dávky sledujte biochemické parametre v krvi po 6 až 8 hodinách a po 24 hodinách u pacientov, u ktorých naďalej hrozí riziko TLS

Modifikácie dávok pri syndróme z rozpadu nádoru a iných toxicitách

Chronická lymfocytová leukémia

Môže byť potrebné prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky kvôli toxicitám. Pozri tabuľku 4 a tabuľku 5, kde sú uvedené odporúčané úpravy dávky pri toxicitách súvisiacich s venetoklaxom.

Tabuľka 4: Odporúčané úpravy dávky venetoklaxu pri toxicitách^a pri CLL

Udalosť	Výskyt	Opatrenie
Syndróm z rozpadu nádoru		
Zmeny biochemických parametrov krvi alebo symptómy naznačujúce TLS	Kedykoľvek	Vynechajte dávku naplánovanú na nasledujúci deň. Ak do 24 až 48 hodín od poslednej dávky dôjde k zotaveniu, pokračujte v rovnakej dávke.
		Keď si úprava zmien biochemických parametrov krvi vyžaduje viac ako 48 hodín, v liečbe pokračujte so zníženou dávkou (pozri tabuľku 5).
		V prípade akéhokoľvek klinického TLS ^b pokračujte po zotavení v liečbe so zníženou dávkou (pozri tabuľku 5).
Nehematologické toxicity		
Nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa	Prvý výskyt	Prerušte podávanie venetoklaxu. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo na východiskový stav, je možné pokračovať v liečbe rovnakou dávkou venetoklaxu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	Druhý a ďalší výskyt	Prerušte podávanie venetoklaxu. Pri obnovení liečby venetoklaxom po zotavení postupujte podľa pokynov na zníženie dávky v tabuľke 5. Na základe posúdenia lekára sa môže dávka znížiť výraznejšie.
Hematologické toxicity		
Neutropénia 3. stupňa s infekciou alebo horúčkou alebo hematologické toxicity 4. stupňa (okrem lymfopénie)	Prvý výskyt	Prerušte podávanie venetoklaxu. Aby sa znížili riziká infekcie spojené s neutropéniou, v prípade klinickej indikácie možno spolu s venetoklaxom podať faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF). Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo na východiskový stav, je možné pokračovať v liečbe rovnakou dávkou venetoklaxu.
	Druhý a ďalší výskyt	Prerušte podávanie venetoklaxu. Zvážte použitie G-CSF podľa klinickej indikácie. Pri obnovení liečby po zotavení postupujte podľa pokynov na zníženie dávky v tabuľke 5. Na základe posúdenia lekára sa dávka môže znížiť výraznejšie.
Zvážte prerušenie liečby venetoklaxom u pacientov, u ktorých je potrebné znížiť dávku na menej ako 100 mg na dlhšie ako 2 týždne.		
^a Nežiaduce reakcie boli klasifikované podľa NCI CTCAE, verzia 4.0.		
^b Klinický TLS bol definovaný ako laboratórny TLS s klinickými následkami ako je akútne zlyhanie obličiek,		

srdcové arytmie alebo záchvaty a/alebo náhla smrť (pozri časť 4.8).

Tabuľka 5: Modifikácia dávky v dôsledku TLS a iných toxicít u pacientov s CLL

Dávka pri prerušení (mg)	Dávka pri obnovení liečby (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aModifikovaná dávka sa musí podávať počas 1 týždňa a až potom sa môže zvýšiť.

U pacientov, u ktorých bolo dávkovanie prerušené na viac ako 1 týždeň počas prvých 5 týždňov titrácie dávky alebo na viac ako 2 týždne po dokončení fázy titrácie dávky, sa musí znova vyhodnotiť riziko TLS, aby sa stanovilo, či je nutné znížiť dávku pri obnove liečby (napr. všetky alebo niektoré úrovne titrácie dávky; pozri tabuľku 5).

Akútna myeloidná leukémia

Dávka venetoklaxu sa titruje denne počas 3 dní s azacitidínom alebo decitabínom (pozri tabuľku 2).

Musia sa dodržiavať nižšie uvedené preventívne opatrenia:

Všetci pacienti majú mať pred začatím liečby venetoklaxom počet bielych krviniek $< 25 \times 10^9/l$ a pred liečbou môže byť potrebná cytoredukcia.

Pred podaním prvej dávky venetoklaxu a počas titračnej fázy majú byť všetci pacienti primerane hydratovaní a dostávať antihyperuremiká.

Pred začatím liečby venetoklaxom posúďte biochemické zloženie krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápnik a kreatinín) a upravte už existujúce abnormality.

Monitorujte biochemické zloženie krvi z hľadiska TLS pred podaním dávky, 6 až 8 hodín po každej novej dávke počas titrácie a 24 hodín po dosiahnutí konečnej dávky.

U pacientov s rizikovými faktormi pre TLS (napr. cirkulujúce blasty, vysoké zaťaženie leukémiou v kostnej dreni, zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy [LDH] pred liečbou alebo znížená funkcia obličiek) je potrebné zvážiť ďalšie opatrenia vrátane zvýšeného laboratórneho monitorovania a zníženia počiatočnej dávky venetoklaxu.

Často monitorujte krvný obraz na rozlíšenie cytopénií. Úprava dávky a prerušenia kvôli cytopéniám závisia od stavu remisie. Úpravy dávky venetoklaxu v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Odporúčané úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií pri AML

Nežiaduca reakcia	Výskyt	Úprava dávkovania
Hematologické nežiaduce reakcie		
Neutropénia 4. stupňa (ANC < 500/mikroliter) s horúčkou alebo infekciou alebo bez nich; alebo trombocytopénia 4. stupňa (počet krvných doštičiek < 25×10^3 /mikroliter)	Výskyt pred dosiahnutím remisie ^a	Vo väčšine prípadov neprerušujte užívanie venetoklaxu v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom kvôli cytopéniám pred dosiahnutím remisie.
	Prvý výskyt po dosiahnutí remisie a trvajúci najmenej 7 dní	Odložte nasledujúci cyklus podávania venetoklaxu v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom a sledujte krvný obraz. Podajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), ak je to klinicky indikované pri neutropénii. Po zlepšení na 1. alebo 2. stupeň pokračujte v podávaní venetoklaxu v rovnakej dávke v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom.
	Následné výskyty v cykloch po dosiahnutí remisie a trvajúce 7 dní alebo dlhšie	Odložte nasledujúci cyklus podávania venetoklaxu v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom a sledujte krvný obraz. Podajte G-CSF, ak je to klinicky indikované pri neutropénii. Po zlepšení na 1. alebo 2. stupeň pokračujte v podávaní venetoklaxu v rovnakej dávke v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom a skráťte trvanie podávania venetoklaxu o 7 dní počas každého z nasledujúcich cyklov, napríklad 21 dní namiesto 28 dní. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností pre azacitidín.
Nehematologické nežiaduce reakcie		
Nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	Akýkoľvek výskyt	Prerušte podávanie venetoklaxu, ak sa výskyt neodstráni pomocou podpornej starostlivosti. Po zlepšení na 1. stupeň alebo na základnú úroveň znovu podávajte venetoklax v rovnakej dávke.
^a Zvážte hodnotenie kostnej drene.		

Modifikácie dávky pri užívaní s inhibítormi CYP3A

Súbežné používanie venetoklaxu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A zvyšuje expozíciu venetoklaxu (t. j. C_{max} a AUC) a môže zvyšovať riziko TLS a iných toxicít na začiatku podávania alebo počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).

U pacientov s CLL je súbežné používanie venetoklaxu a silných inhibítorov CYP3A kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Ak sa musí použiť inhibítor CYP3A, u všetkých pacientov postupujte podľa odporúčaní na manažment liekových interakcií zhrnutých v tabuľke 7. U pacientov sa musia starostlivejšie monitorovať prejavy toxicít a môže byť potrebná ďalšia úprava dávky. Po ukončení užívania inhibítora CYP3A sa má za 2 až 3 dni znova prejsť na takú dávku venetoklaxu, ktorú pacient užíval pred začiatkom užívania tohto inhibítora (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Tabuľka 7: Manažment potenciálnych interakcií venetoklaxu s inhibítormi CYP3A

Inhibítör	Fáza	CLL	AML
Silný inhibítör CYP3A	Fáza iniciácie a titrácie dávky	Kontraindikované	1. deň – 10 mg 2. deň – 20 mg 3. deň – 50 mg 4. deň – 100 mg alebo menej
	Stabilná denná dávka (po fáze titrácie dávky)	Dávku venetoklaxu znížte na 100 mg alebo menej (alebo aspoň o 75 %, ak už bola upravená z iných dôvodov)	
Stredne silný inhibítör CYP3A^a	Všetky	Znížte dávku venetoklaxu aspoň o 50 %	

^aU pacientov s CLL sa vyhnite súbežnému užívaniu venetoklaxu so stredne silnými inhibítormi CYP3A na začiatku a počas fázy titrácie dávky. Zvážte alternatívne lieky alebo dávku venetoklaxu znížte podľa opisu v tejto tabuľke.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku venetoklaxu a neprešlo viac ako 8 hodín odvtedy, ako ju zvyčajne užíva, má čo najskôr v ten istý deň užiť vynechanú dávku. Ak pacient vynechá dávku a od zvyčajného času užívania ubehne viac ako 8 hodín, vynechanú dávku už nemá užiť a má pokračovať podľa zvyčajnej dávkovacej schémy v nasledujúci deň.

Ak pacient po užití dávky vracia, nemá sa v ten deň podať žiadna ďalšia dávka. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia

Pre starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je nutná žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.1).

Poškodenie obličiek

Pacienti so zníženou funkciou obličiek ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) môžu vyžadovať po prvej dávke a počas fázy titrácie dávky intenzívnejšiu profylaxiu a monitoring, aby sa redukovalo riziko TLS (pozri vyššie uvedenú časť "Prevencia syndrómu z rozpadu nádoru (TLS)"). Pacientom s ťažkým poškodením obličiek ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ a $< 30 \text{ ml/min}$) sa má venetoklax podávať len ak prospech preváži riziko a u pacientov sa musia starostlivejšie monitorovať prejavy toxicity pre zvýšené riziko TLS (pozri časť 4.4).

U pacientov s ľahkým, stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením obličiek ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ a $< 90 \text{ ml/min}$) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky. Pacienti so stredne ťažkým poškodením pečene sa musia starostlivejšie monitorovať kvôli prejavom toxicity na začiatku liečby a počas celej fázy titrácie dávky (pozri časť 4.8).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča počas liečby zníženie dávky najmenej o 50 % (pozri časť 5.2). Títo pacienti majú byť starostlivejšie sledovaní kvôli príznakom toxicity (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť venetoklaxu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Venclxyto filmom obalené tablety sú určené na perorálne použitie. Pacienti sa musia poučiť, aby tablety prehltali vcelku s vodou každý deň v približne rovnakom čase. Tablety sa musia užívať s jedlom, aby sa predišlo riziku nedostatočnej účinnosti (pozri časť 5.2). Tablety sa pred prehltnutím nesmú žuť, drviť alebo rozlomiť.

Počas fázy titrácie dávky sa má venetoklax užívať ráno, aby sa uľahčil laboratórny monitoring.

Pri liečbe venetoklaxom sa nemajú jesť grapefruitové výrobky, plody citrónovníka horkého a egrešovca oblého (karamboly) (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie silných inhibítorov CYP3A pri prvej dávke a počas fázy titrácie dávky u pacientov s CLL (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné používanie prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný u všetkých pacientov (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov liečených venetoklaxom sa vyskytol syndróm z rozpadu nádoru, vrátane fatálnych prípadov a zlyhania obličiek vyžadujúceho dialýzu (pozri časť 4.8).

Venetoklax môže spôsobiť rýchlu redukciu nádoru a tým riziko TLS pri začatí liečby a počas fázy titrácie dávky. Zmeny v elektrolytoch, ktoré sa spájajú s TLS a vyžadujú okamžitú reakciu, môžu nastať už 6 až 8 hodín po prvej dávke venetoklaxu a pri každom zvýšení dávky. Počas sledovania po uvedení lieku na trh bol hlásený TLS vrátane fatálnych prípadov po jednej dávke 20 mg venetoklaxu. Na prevenciu a zníženie rizika TLS je potrebné dodržiavať informácie opísané v časti 4.2 vrátane hodnotenia rizika, profylaktických opatrení, schémy titrácie a úpravy dávky, laboratórneho monitorovania a liekových interakcií.

Riziko TLS je prítomné stále a závisí od viacerých rôznych faktorov, vrátane sprievodných ochorení (predovšetkým zníženej funkcie obličiek), nádorovej záťaže a splenomegálie pri CLL.

U všetkých pacientov sa má vyhodnotiť riziko TLS a pacientom sa má podať vhodná profylaxia TLS, vrátane hydratácie a antihyperuremík. Musí sa monitorovať biochemické zloženie krvi a abnormality sa musia promptne korigovať. Pri zvýšení celkového rizika sa majú prijať intenzívnejšie opatrenia (intravenózna hydratácia, častejší monitoring, hospitalizácia). Liečba sa má v prípade potreby prerušiť; pri opakovanom začatí podávania venetoklaxu sa majú dodržiavať usmernenia k úprave dávky (pozri tabuľku 4 a tabuľku 5). Je potrebné dodržiavať pokyny v časti "Prevencia syndrómu z rozpadu nádoru (TLS)" (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie tohto lieku so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A zvyšuje expozíciu venetoklaxu a môže zvyšovať riziko TLS pri začiatku dávkovania alebo počas fázy titrácie dávky (pozri časti 4.2 a 4.3). Rovnako aj inhibítory P-gp a BCRP môžu zvyšovať expozíciu venetoklaxu (pozri časť 4.5).

Neutropénia a infekcie

U pacientov s CLL liečených venetoklaxom v štúdiách v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom a v štúdiách v monoterapii bola hlásená neutropénia 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8).

U pacientov s AML je pred začatím liečby častá neutropénia 3. alebo 4. stupňa. Počet neutrofilov sa môže zhoršiť pri užívaní venetoklaxu v kombinácii s hypometylačnou látkou. Neutropénia sa môže opakovať v nasledujúcich cykloch liečby.

Počas celého obdobia liečby sa musí monitorovať krvný obraz. U pacientov so závažnou neutropéniou sa odporúča prerušenie podávania lieku alebo zníženie dávok (pozri časť 4.2).

Boli hlásené závažné infekcie vrátane fatálnych prípadov sepsy (pozri časť 4.8). U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov infekcie. Pri podozrení na infekciu sa má neodkladne podať liečba vrátane antimikrobiálnych liekov, prerušiť podávanie lieku alebo znížiť dávka a majú sa použiť rastové faktory (napr. G-CSF) podľa potreby (pozri časť 4.2).

Imunizácia

Bezpečnosť a účinnosť imunizácie oslabenými vakcínami počas alebo po terapii venetoklaxom sa ešte neštudovali. Živé vakcíny sa nesmú podávať počas liečby a ani po nej, až kým nedôjde k návratu B-buniek do pôvodného stavu.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 môže znižovať expozíciu venetoklaxu a tým vzniká riziko, že nebude účinný. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu venetoklaxu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ženy vo fertílno m veku

Ženy vo fertílno m veku musia používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie, keď užívajú venetoklax (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Venetoklax sa prevažne metabolizuje prostredníctvom CYP3A.

Liečivá, ktoré môžu zmeniť plazmatické koncentrácie venetoklaxu

Inhibítory CYP3A

Pri súbežnom podávaní ketokonazolu, ktorý je silným inhibítorom CYP3A, P-gp a BCRP, 400 mg jedenkrát denne počas 7 dní sa u 11 pacientov zvýšila C_{max} venetoklaxu na 2,3-násobok a AUC na 6,4-násobok. Súbežné podávanie ritonaviru 50 mg jedenkrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP3A a P-gp, počas 14 dní zvýšilo u 6 zdravých subjektov C_{max} venetoklaxu na 2,4-násobok a AUC 7,9-násobne. V porovnaní so 400 mg venetoklaxu podávaného samostatne, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A a P-gp, s 50 mg a 100 mg venetoklaxu po dobu 7 dní viedlo u 12 pacientov k zvýšeniu C_{max} venetoklaxu na 1,6-násobok resp. 1,9-násobok a AUC na 1,9-násobok resp. 2,4-násobok. Pri súbežnom podávaní venetoklaxu s inými silnými inhibítormi CYP3A4 sa predpokladá zvýšenie AUC venetoklaxu v priemere 5,8- až 7,8-násobne.

U pacientov vyžadujúcich súbežné používanie venetoklaxu so silnými inhibítormi CYP3A (napr. itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, klaritromycínom, ritonavirom) alebo so stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. ciprofloxacínom, diltiazémom, erytromycínom, flukonazolom, verapamilom) treba dávkovanie venetoklaxu podávať podľa tabuľky 7. U pacientov sa musia starostlivo monitorovať prejavy toxicít a môže byť potrebné dávku ďalej upraviť. Po ukončení užívania inhibítora CYP3A sa má za 2 až 3 dni znova prejsť na takú dávku venetoklaxu, ktorú pacient užíval pred začiatkom užívania tohto inhibítora (pozri časť 4.2).

Počas liečby venetoklaxom sa musia vylúčiť grapefruitové výrobky, plody citrónovníka horkého a egrešovca oblého (karamboly), pretože obsahujú inhibítory CYP3A.

P-gp a BCRP inhibítory

Venetoklax je substrátom pre P-gp a BCRP. Súbežné podanie jednorazovej dávky 600 mg rifampicínu, ktorý je inhibítorm P-gp, zvýšilo u 11 zdravých subjektov C_{max} venetoklaxu o 106 % a AUC o 78 %. Má sa zabrániť súbežnému používaniu venetoklaxu s inhibítormi P-gp a BCRP počas úvodnej dávky lieku a počas fázy titrácie dávky a ak sa musí použiť P-gp a BCRP inhibítor, u pacientov sa musia starostlivo monitorovať prejavy toxicít (pozri časť 4.4).

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie rifampicínu, silného induktora CYP3A, počas 13 dní, 600 mg jedenkrát denne, znížilo u 10 zdravých subjektov C_{max} venetoklaxu o 42 % a AUC o 71 %. Má sa vyhnúť súbežnému používaniu venetoklaxu so silnými induktormi CYP3A (napr. karbamazepínom, fenytoínom, rifampicínom) alebo stredne silnými induktormi CYP3A (napr. bosentanom, efavirenzom, etravirínom, modafinilom, nafcilínom). Majú sa zvážiť alternatívne liečby s nižšou indukciou CYP3A. Počas liečby venetoklaxom sú kontraindikované prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný, pretože môžu znížiť účinnosť lieku (pozri časť 4.3).

Azitromycín

V štúdií liekovej interakcie viedlo podanie 500 mg azitromycínu 12 zdravým subjektom prvý deň, po ktorom nasledovalo 250 mg azitromycínu jedenkrát denne počas 4 dní ku zníženiu C_{max} venetoklaxu o 25 % a zníženiu AUC o 35 %. Počas krátkodobého používania azitromycínu pri súbežnom podávaní s venetoklaxom nie je potrebná úprava dávky.

Liečivá na zníženie žalúdočnej kyseliny

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemajú lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny (napr. inhibítory protónovej pumpy, antagonisty H₂-receptora, antacidá) negatívny vplyv na biologickú dostupnosť venetoklaxu.

Sekvestranty žlčových kyselín

Súbežné podávanie sekvestrantov žlčových kyselín s venetoklaxom sa neodporúča, pretože môže znížiť absorpciu venetoklaxu. V prípade, že sa má sekvestrant žlčových kyselín podávať s venetoklaxom, je potrebné dodržiavať súhrn charakteristických vlastností pre sekvestrant žlčových kyselín, aby sa znížilo riziko interakcie a venetoklax sa má podávať aspoň 4 – 6 hodín po sekvestrante.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť venetoklax

Warfarín

V štúdií liekovej interakcie viedlo podanie jednej dávky 400 mg venetoklaxu spolu s 5 mg warfarínu trom zdravým dobrovoľníkom k 18 % až 28 % zvýšeniu C_{max} a AUC R-warfarínu a S-warfarínu. Keďže sa venetoklax nepodával do rovnovážneho stavu, odporúča sa dôkladne monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) u pacientov, ktorí dostávajú warfarín.

Substráty P-gp, BCRP a OATP1B1

Venetoklax je inhibítorom P-gp, BCRP a inhibítorom OATP1B1 *in vitro*. V štúdií liekovej interakcie viedlo podanie jednorazovej dávky 100 mg venetoklaxu spolu s 0,5 mg digoxínu, ktorý je substrátom P-gp, k 35 % zvýšeniu C_{max} digoxínu a k 9 % zvýšeniu AUC digoxínu. Má sa zabrániť súbežnému podávaniu P-gp alebo BCRP substrátov s nízkym terapeutickým indexom (napr. digoxínu, dabigatranu, everolimusu, sirolimusu) spolu s venetoklaxom.

Ak sa musí použiť P-gp alebo BCRP substrát s nízkym terapeutickým indexom, musí sa užiť s opatrnosťou. Perorálne podanie P-gp alebo BCRP substrátov citlivých na inhibíciu v gastrointestinálnom trakte (napríklad dabigatranetexilát) má byť čo najviac oddelené od podania venetoklaxu, aby sa minimalizovali potenciálne interakcie.

Ak sa používa statín (substrát OATP) súbežne s venetoklaxom, odporúča sa monitorovanie toxicity statínov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u žien

Ženy nesmú otehotnieť počas užívania Venclyxta a najmenej 30 dní po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku musia preto používať vysoko účinné antikoncepčné prostriedky počas užívania venetoklaxu a 30 dní po ukončení liečby. Momentálne nie je známe, či venetoklax môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto musia tie ženy, ktoré používajú hormonálnu antikoncepciu, pridať aj bariérovú metódu.

Gravidita

Na základe štúdií embryo-fetálnej toxicity u zvierat (pozri časť 5.3) sa zistilo, že venetoklax môže poškodiť plod, keď sa podáva tehotným ženám.

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre overené údaje o užívaní venetoklaxu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Venetoklax sa neodporúča počas gravidity a pre ženy vo fertilnom veku, ktoré neužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa venetoklax alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Nedá sa vylúčiť riziko pre dojčené dieťa.

Počas liečby Venclyxtom sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku venetoklaxu na fertilitu u ľudí. Na základe pozorovania testikulárnej toxicity u psov pri klinicky významných expozíciách, môže mať liečba venetoklaxom negatívny vplyv na mužskú fertilitu (pozri časť 5.3). Preto sa má u niektorých mužských pacientov pred začatím liečby zvážiť možnosť uchovania spermíí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Venclyxto nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich venetoklax bola hlásená únava a závraty, čo sa musí brať do úvahy pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Chronická lymfocytová leukémia

Celkový bezpečnostný profil Venclxyta je založený na údajoch získaných u 758 pacientov s CLL, ktorí boli liečení v klinických štúdiách venetoklaxom v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom alebo v monoterapii. Do analýzy bezpečnosti boli zaradení pacienti z dvoch štúdií fázy 3 (CLL14 a MURANO), dvoch štúdií fázy 2 (M13-982 a M14-032) a jednej štúdie fázy 1 (M12-175). Skúšanie CLL14 bola randomizovaná, kontrolovaná štúdia, v ktorej 212 pacientov s predtým neliečenou CLL a komorbiditami dostávalo venetoklax v kombinácii s obinutuzumabom. MURANO bola randomizovaná, kontrolovaná štúdia, v ktorej 194 pacientov s predtým liečenou CLL dostávalo venetoklax v kombinácii s rituximabom. V štúdiách fázy 2 a fázy 1 bolo 352 pacientov s predtým liečenou CLL, medzi ktorými bolo 212 pacientov s deléciou 17p a 146 pacientov, u ktorých zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora, liečených venetoklaxom v monoterapii (pozri časť 5.1).

Najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) akéhokoľvek stupňa u pacientov, ktorí dostávali venetoklax v štúdiách v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom boli neutropénia, hnačka a infekcia horných dýchacích ciest. V štúdiách v monoterapii boli najčastejšími nežiaducimi reakciami neutropénia/znížený počet neutrofilov, hnačka, nevoľnosť, anémia, únava a infekcia horných dýchacích ciest.

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 2\%$) u pacientov, ktorí dostávali venetoklax v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom boli zápal pľúc, sepsa, febrilná neutropénia a TLS. V štúdiách v monoterapii boli najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 2\%$) zápal pľúc a febrilná neutropénia.

Akútna myeloidná leukémia

Celkový bezpečnostný profil Venclxyta je založený na údajoch od 314 pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) liečených v klinických štúdiách s venetoklaxom v kombinácii s hypometylačnou látkou (azacitidín alebo decitabín) (randomizovaná 3. fáza štúdie VIALE-A a nerandomizovaná 1. fáza štúdie M14-358).

V štúdii VIALE-A boli najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) akéhokoľvek stupňa u pacientov liečených venetoklaxom v kombinácii s azacitidínom trombocytopenia, neutropénia, febrilná neutropénia, nauzea, hnačka, vracanie, anémia, únava, zápal pľúc, hypokaliémia a znížená chuť do jedla.

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 5\%$) u pacientov liečených venetoklaxom v kombinácii s azacitidínom boli febrilná neutropénia, zápal pľúc, sepsa a krvácanie.

V štúdii M14-358 boli najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) akéhokoľvek stupňa u pacientov liečených venetoklaxom v kombinácii s decitabínom trombocytopenia, febrilná neutropénia, nauzea, krvácanie, zápal pľúc, hnačka, únava, závraty/synkopa, vracanie, neutropénia, hypotenzia, hypokaliémia, znížená chuť do jedla, bolesti hlavy, bolesti brucha a anémia. Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 5\%$) boli febrilná neutropénia, zápal pľúc, bakteriémia a sepsa.

Miera 30-dňovej mortality v štúdii VIALE-A predstavovala 7,4 % (21/283) pri liečbe venetoklaxom v kombinácii s azacitidínom a 6,3 % (9/144) v ramene placebo s azacitidínom.

Miera 30-dňovej mortality v štúdii M14-358 s venetoklaxom v kombinácii s decitabínom predstavovala 6,5 % (2/31).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Chronická lymfocytová leukémia

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri liečbe Venclxytom v kombinácii s obinutuzumabom, rituximabom alebo ako monoterapiu u pacientov s CLL, sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Nežiaduce liekové reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov s CLL liečených venetoklaxom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Všetky stupne ^a	Stupeň $\geq 3^a$
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Zápal pľúc Infekcia horných dýchacích ciest	
	Časté	Sepsa Infekcia močových ciest	Sepsa Zápal pľúc Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia Anémia Lymfopénia	Neutropénia Anémia
	Časté	Febrilná neutropénia	Febrilná neutropénia Lymfopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hyperkaliémia Hyperfosfatémia Hypokalcémia	
	Časté	Syndróm z rozpadu nádoru Hyperurikémia	Syndróm z rozpadu nádoru Hyperkaliémia Hyperfosfatémia Hypokalcémia Hyperurikémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Vracanie Nevoľnosť Zápcha	
	Časté		Hnačka Vracanie Nevoľnosť
	Menej časté		Zápcha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	
	Časté		Únava
Vyšetrenia	Časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi	
	Menej časté		Zvýšenie kreatinínu v krvi

^aUvádza sa len najvyššia frekvencia pozorovaná v štúdiách (na základe štúdií CLL14, MURANO, M13-982,

Akútna myeloidná leukémia

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri liečbe Venclyxtom v kombinácii s hypometylačnou látkou u pacientov s AML sú zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov s AML liečených venetoklaxom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Všetky stupne^a	Stupeň $\geq 3^a$
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Zápal pľúc ^b Sepsa ^b Infekcia močových ciest	Zápal pľúc ^b Sepsa ^b
	Časté		Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia ^b Febrilná neutropénia Anémia ^b Trombocytopenia ^b	Neutropénia ^b Febrilná neutropénia Anémia ^b Trombocytopenia ^b
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokaliémia Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia
	Časté	Syndróm z rozpadu nádoru	Znížená chuť do jedla
	Menej časté		Syndróm z rozpadu nádoru
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závrat/synkopa ^b Bolesť hlavy	
	Časté		Závrat/synkopa ^b
	Menej časté		Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia Krvácanie ^b	Krvácanie ^b
	Časté		Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dýchavičnosť	
	Časté		Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nevôľnosť Hnačka Vracanie Stomatitída Bolesť brucha	
	Časté		Nevôľnosť Hnačka Vracanie
	Menej časté		Stomatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	Cholecystitída/cholelitiáza ^b	Cholecystitída/cholelitiáza ^b
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Veľmi časté	Artralgia	

a spojivového tkaniva	Menej časté		Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava Asténia	
	Časté		Únava Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti Zvýšenie bilirubínu v krvi	
	Časté		Zníženie telesnej hmotnosti Zvýšenie bilirubínu v krvi
^a Uvádza sa len najvyššia frekvencia pozorovaná v štúdiách (na základe štúdií VIALE-A a M14-358). ^b Zahŕňa viaceré pojmy nežiaducich reakcií.			

Ukončenie liečby a zníženia dávky v dôsledku nežiaducich reakcií

Chronická lymfocytová leukémia

U 16 % pacientov liečených venetoklaxom v kombinácii s obinutuzumabom alebo rituximabom v štúdiách CLL14 a MURANO bola liečba ukončená kvôli nežiaducim reakciám. V štúdiách s venetoklaxom v monoterapii ukončilo liečbu 11 % pacientov v dôsledku nežiaducich reakcií.

V dôsledku nežiaducich reakcií sa znížilo dávkovanie u 21 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a obinutuzumabu v štúdiu CLL14, u 15 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a rituximabu v štúdiu MURANO a u 14 % pacientov liečených venetoklaxom v štúdiách v monoterapii.

U 74 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a obinutuzumabu v štúdiu CLL14 a u 71 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a rituximabu v štúdiu MURANO sa prerušilo podávanie dávky kvôli nežiaducim reakciám. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k prerušeniu dávky venetoklaxu, bola neutropénia (41 % v štúdiu CLL14 a 43 % v štúdiu MURANO). V štúdiách venetoklaxu podávaného v monoterapii prišlo k prerušeniu podávania v dôsledku nežiaducich reakcií u 40 % pacientov; najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k prerušeniu podávania bola neutropénia (5 %).

Akútna myeloidná leukémia

V štúdiu VIALE-A došlo k prerušeniu liečby venetoklaxom z dôvodu nežiaducich reakcií u 24 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a azacitidínu. K zníženiam dávky venetoklaxu v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 2 % pacientov. K prerušeniam dávky venetoklaxu v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 72 % pacientov. Spomedzi pacientov, ktorí dosiahli vymiznutie leukémie v kostnej dreni, 53 % podstúpilo prerušenie dávky z dôvodu ANC < 500/mikroliter. Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu dávky (> 10 %) venetoklaxu, boli febrilná neutropénia, neutropénia, zápal pľúc a trombocytopenia.

V štúdiu M14-358 došlo k prerušeniam liečby z dôvodu nežiaducich reakcií u 26 % pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a decitabínu. K zníženiu dávkovania v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 6 % pacientov. K prerušeniam dávky v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 65 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k prerušeniu dávky (≥ 5 %) venetoklaxu, boli febrilná neutropénia, neutropénia/zníženie počtu neutrofilov, zápal pľúc, pokles počtu krvných doštičiek a pokles počtu bielych krviniek.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm z rozpadu nádoru

Syndróm z rozpadu nádoru je dôležitým známym rizikom pri začatí liečby venetoklaxom.

Chronická lymfocytová leukémia

V prvých štúdiách fázy 1 na stanovovanie dávky, v ktorých bola kratšia titračná fáza (2 až 3 týždne) a vyššia prvá dávka, bola incidencia TLS 13 % (10/77; 5 laboratórnych TLS; 5 klinických TLS), vrátane 2 fatálnych prípadov a 3 prípadov akútneho zlyhania obličiek, z ktorých 1 prípad vyžadoval dialýzu.

Riziko TLS sa redukovalo po úprave dávkovacej schémy a po modifikácii profylaktických a monitorovacích opatrení. V klinických štúdiách s venetoklaxom boli hospitalizovaní pacienti s akoukoľvek merateľnou lymfatickou uzlinou ≥ 10 cm alebo pacienti s $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ a zároveň akoukoľvek merateľnou uzlinou ≥ 5 cm, aby sa umožnila intenzívnejšia hydratácia a monitorovanie počas prvého dňa podania dávky a v titračnej fáze, keď sa podávalo 20 mg a 50 mg (pozri časť 4.2).

U 168 pacientov s CLL, ktorým sa podala prvá denná dávka 20 mg a zvyšovala sa v priebehu 5 týždňov na dennú dávku 400 mg v štúdiách M13-982 a M14-032, bola miera výskytu TLS 2 %. Vo všetkých prípadoch to boli laboratórne TLS (ako prípady TLS sa hlásili abnormality v laboratórnych výsledkoch, ktoré spĺňali ≥ 2 z nasledovných kritérií s maximálne 24-hodinovým odstupom: draslík > 6 mmol/l, kyselina močová > 476 μ mol/l, vápnik $< 1,75$ mmol/l alebo fosfor $> 1,5$ mmol/l) a vyskytli sa len u pacientov, ktorí mali lymfatickú uzlinu (uzliny) ≥ 5 cm alebo $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. U týchto pacientov sa nepozoroval žiadny prípad TLS s klinickými následkami, ako napríklad akútnym zlyhaním obličiek, srdcovými arytmiami alebo náhlým úmrtím a/alebo kŕčmi. Všetci pacienti mali $CrCl \geq 50$ ml/min.

V otvorenej, randomizovanej štúdii fázy 3 (MURANO) bola incidencia TLS 3 % (6/194) u pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom. Po zaradení 77/389 pacientov do štúdie bol protokol zmenený tak, aby zahŕňal súčasné opatrenia pre profylaxiu a monitorovanie TLS opísané v časti Dávkovanie (pozri časť 4.2). Všetky prípady TLS sa vyskytli počas fázy titrácie dávky venetoklaxu a vyriešili sa do dvoch dní. Všetkých šesť pacientov dokončilo titráciu dávky a dosiahlo odporúčanú dennú dávku 400 mg venetoklaxu. U pacientov, ktorí sa riadili súčasnou 5-týždňovou schémou titrácie dávky a uplatňovali opatrenia na profylaxiu a monitorovanie TLS, nebol pozorovaný klinický TLS (pozri časť 4.2). Miera výskytu laboratórnych abnormalít \geq stupňa 3 súvisiacich s TLS boli hyperkaliémia 1 %, hyperfosfatémia 1 % a hyperurikémia 1 %.

V otvorenej, randomizovanej štúdii fázy 3 (CLL14) bol u pacientov liečených kombináciou venetoklaxu a obinutuzumabu výskyt TLS 1,4 % (3/212). Všetky tri prípady TLS boli vyriešené a nevedli k vystúpeniu zo štúdie. V dôsledku výskytu TLS bolo podanie obinutuzumabu v dvoch prípadoch oneskorené.

Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli po jednej 20 mg dávke venetoklaxu hlásené prípady TLS vrátane fatálnych (pozri časti 4.2 a 4.4).

Akútna myeloidná leukémia

V randomizovanej štúdii fázy 3 (VIALE-A) s venetoklaxom v kombinácii s azacitidínom predstavoval výskyt TLS 1,1 % (3/283, 1 klinický TLS). Štúdia vyžadovala popri štandardných preventívnych a monitorovacích opatreniach aj zníženie počtu bielych krviniek na $< 25 \times 10^9/l$ pred zahájením liečby venetoklaxom a schému titrácie dávky (pozri časť 4.2). Všetky prípady TLS sa vyskytli počas titrácie dávky.

V štúdii M14-358 neboli hlásené žiadne udalosti laboratórneho alebo klinického TLS pri liečbe venetoklaxom v kombinácii s decitabínom.

Neutropénia a infekcie

Neutropénia je identifikované riziko pri liečbe Venclyxtom.

Chronická lymfocytová leukémia

V štúdii CLL14 bola neutropénia (všetky stupne) hlásená u 58 % pacientov v ramene venetoklax + obinutuzumab; u 41 % pacientov liečených kombináciou venetoklax + obinutuzumab došlo k prerušeniu podávania dávky a 2 % pacientov prestali kvôli neutropénii venetoklax užívať. Neutropénia

3. stupňa bola hlásená u 25 % pacientov a neutropénia 4. stupňa u 28 % pacientov. Priemerné trvanie neutropénie 3. alebo 4. stupňa bolo 22 dní (rozpätie: 2 až 363 dní). Febrilná neutropénia bola hlásená u 6 % pacientov, infekcie \geq 3. stupňa u 19 % a závažné infekcie u 19 % pacientov. K úmrtiu v dôsledku infekcie došlo u 1,9 % pacientov počas liečby a u 1,9 % pacientov po ukončení liečby.

V štúdiu MURANO bola neutropénia (všetkých stupňov) hlásená u 61 % pacientov v skupine s venetoklaxom + rituximabom. Štyridsaťtri percent pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom prerušilo podávanie lieku a 3 % pacientov ukončilo liečbu venetoklaxom v dôsledku neutropénie. Neutropénia 3. stupňa bola hlásená u 32 % pacientov a neutropénia 4. stupňa u 26 % pacientov. Medián trvania neutropénie 3. alebo 4. stupňa bol 8 dní (rozsah: 1 až 712 dní). Pri liečbe venetoklaxom + rituximabom bola hlásená febrilná neutropénia u 4 % pacientov, infekcie stupňa \geq 3 u 18 % a závažné infekcie u 21 % pacientov.

Akútne myeloidná leukémia

V štúdiu VIALE-A bola neutropénia \geq 3 stupňa hlásená u 45 % pacientov. V ramene venetoklax + azacitidín boli v porovnaní s ramenom placebo + azacitidín hlásené nasledujúce údaje: febrilná neutropénia 42 % oproti 19 %, infekcie \geq 3 stupňa 64 % oproti 51 % a závažné infekcie 57 % oproti 44 %.

V štúdiu M14-358 bola neutropénia hlásená u 35 % (všetky stupne) a 35 % (stupeň 3 alebo 4) pacientov v ramene venetoklax + decitabín.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pre venetoklax neexistuje žiadny špecifický protilek. Pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, sa musia starostlivo monitorovať a musí sa im poskytnúť vhodná podporná liečba. Počas fázy titrácie dávky sa musí prerušiť liečba a u pacientov sa musia starostlivo monitorovať prejavy a symptómy TLS (horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť, dýchavičnosť, záchvaty, nepravidelný srdcový tep, tmavý alebo zakalený moč, nezvyčajná únava, bolesť svalov alebo kĺbov, bolesť brucha a distenzia) alebo iných typov toxicity (pozri časť 4.2). Vzhľadom na veľkú objemovú distribúciu venetoklaxu a extenzívne viazanie proteínu nie je pravdepodobné, že by dialýza viedla k významnému odstraňovaniu venetoklaxu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, kód ATC: L01XX52

Mechanizmus účinku

Venetoklax je účinným selektívnym inhibítorom antiapoptického proteínu BCL-2 (B-cell lymphoma-2). Nadmerná expresia BCL-2 sa preukázala v CLL a AML bunkách, kde sprostredkúva prežívanie nádorových buniek a spája sa s rezistenciou voči chemoterapeutikám. Venetoklax sa viaže priamo do BH3-väzbového miesta BCL-2, čím vytesňuje pro-apoptické proteíny obsahujúce tzv. motív BH3, ako napríklad BIM, čím iniciuje permeabilizáciu mitochondriálnej vonkajšej membrány (MOMP), aktiváciu kaspázy a programovanú bunkovú smrť. V neklinických štúdiách venetoklax prejavoval cytotoxickú aktivitu v nádorových bunkách, ktoré nadmerne exprimujú BCL-2.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

V otvorenej jednoramennej štúdií so 176 pacientmi sa vyhodnocoval účinok viacerých dávok venetoklaxu až do 1200 mg jedenkrát denne na interval QTc. Venetoklax nemal žiadny vplyv na interval QTc a neexistuje žiadna súvislosť medzi expozíciou venetoklaxu a zmenou v intervale QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Chronická lymfocytová leukémia

Venetoklax v kombinácii s obinutuzumabom na liečbu pacientov s predtým neliečenou CLL – štúdia BO25323 (CLL14)

Randomizovaná (1:1), multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 hodnotila účinnosť a bezpečnosť kombinácie venetoklax + obinutuzumab v porovnaní s kombináciou obinutuzumab + chlórambucil u pacientov s predtým neliečenou CLL a komorbiditami (celkové skóre na stupnici kumulatívneho hodnotenia ochorenia [CIRS] > 6 alebo klírens kreatinínu [CrCl] < 70 ml/min). U pacientov v štúdií sa hodnotilo riziko TLS a pred podaním obinutuzumabu dostali na základe zisteného rizika profylaktickú liečbu. Všetci pacienti dostali obinutuzumab v dávke 100 mg v 1. deň 1. cyklu a následne dávku 900 mg, ktorá mohla byť podaná v 1. alebo 2. deň. Potom dostali na 8. a 15. deň 1. cyklu a v 1. deň každého ďalšieho cyklu, počas celkovo 6 cyklov, dávku 1000 mg. Na 22. deň 1. cyklu sa u pacientov v ramene venetoklax + obinutuzumab začalo postupovať podľa 5-týždňovej schémy titrácie dávky venetoklaxu, ktoré trvalo až do 28. dňa 2. cyklu. Po dokončení schémy titrácie dávky pokračovali pacienti od 1. dňa 3. cyklu až do posledného dňa 12. cyklu v užívaní venetoklaxu v dávke 400 mg jedenkrát denne. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do ramena používajúceho obinutuzumab + chlórambucil dostali v 1. a 15. deň 1. až 12. cyklu 0,5 mg/kg chlórambucilu perorálne. Po dokončení liečby sa u pacientov ďalej sledovala progresia ochorenia a celkové prežívanie (overall survival, OS).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v ramenách štúdie podobné. Priemerný vek bol 72 rokov (rozsah: 41 až 89 rokov), 89 % bolo belochov, 67 % mužov, 36 % malo štádium Binet B a 43 % štádium Binet C. Priemerné skóre CIRS bolo 8,0 (rozsah: 0 až 28) a 58 % pacientov malo CrCl < 70 ml/min. Delécia 17p bola zistená u 8 % pacientov, mutácie TP53 u 10 %, delécia 11q u 19 % a IgVH nemutované u 57 % pacientov. Priemerné ďalšie sledovanie v čase primárnej analýzy bolo 28 mesiacov (rozsah: 0 až 36 mesiacov).

Vo východiskovom stave bolo priemerné množstvo lymfocytov v obidvoch ramenách štúdie 55×10^9 buniek/l. Na 15. deň 1. cyklu priemerné množstvo kleslo na $1,03 \times 10^9$ buniek/l (rozsah: 0,2 až $43,4 \times 10^9$ buniek/l) v ramene obinutuzumab + chlórambucil a $1,27 \times 10^9$ buniek/l (rozsah: 0,2 až $83,7 \times 10^9$ buniek/l) v ramene venetoklax + obinutuzumab.

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotili skúšajúci podľa usmernení IWCLL (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) aktualizovaných NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) (2008).

V čase primárnej analýzy (dátum uzávierky údajov 17. august 2018) sa progresia ochorenia alebo úmrtie ako udalosť PFS na základe hodnotenia skúšajúcim vyskytla u 14 % pacientov (30/216) v ramene venetoklax + obinutuzumab v porovnaní s 36 % pacientov (77/216) v ramene obinutuzumab + chlórambucil (pomer rizika (hazard ratio), [HR]: 0,35 [95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifikovaný log-rank test). Medián PFS nebol dosiahnutý v žiadnom z ramien štúdie.

Prežívanie bez progresie bolo hodnotené aj nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) a bolo v súlade s PFS hodnoteným skúšajúcim.

Skúšajúcim hodnotená celková miera odpovede (ORR) bola 85 % (95 % CI: 79,2; 89,2) v ramene venetoklax + obinutuzumab a 71 % (95 % CI: 64,8; 77,2) v ramene obinutuzumab + chlórambucil

($p = 0,0007$, Cochranov-Mantelov-Haenszelov test). Skúšajúcim hodnotená miera kompletnej remisie s neúplnou obnovou kostnej drene (CR + CRi) bola 50 % v ramene venetoklax + obinutuzumab a 23 % v ramene obinutuzumab + chlórambucil ($p < 0,0001$, Cochranov-Mantelov-Haenszelov test).

Minimálna reziduálna choroba (MRD) na konci liečby sa vyhodnocovala s použitím testu alelovo špecifickej oligonukleotidovej polymerázovej reťazovej reakcie (ASO-PCR). MRD negativita bola definovaná ako menej než jedna CLL bunka na 10^4 leukocytov. Miera MRD negativity v periférnej krvi bola 76 % (95 % CI: 69,2; 81,1) v ramene venetoklax + obinutuzumab v porovnaní s 35 % (95 % CI: 28,8; 42,0) v ramene obinutuzumab + chlórambucil ($p < 0,0001$). Podľa protokolu, MRD v kostnej dreni sa mala hodnotiť len u pacientov s odpoveďou (CR/CRi a čiastočná remisia [PR]). Miera MRD negativity v kostnej dreni bola 57 % (95 % CI: 50,1; 63,6) v ramene venetoklax + obinutuzumab a 17 % (95 % CI: 12,4; 22,8) v ramene obinutuzumab + chlórambucil ($p < 0,0001$).

65-mesačné sledovanie

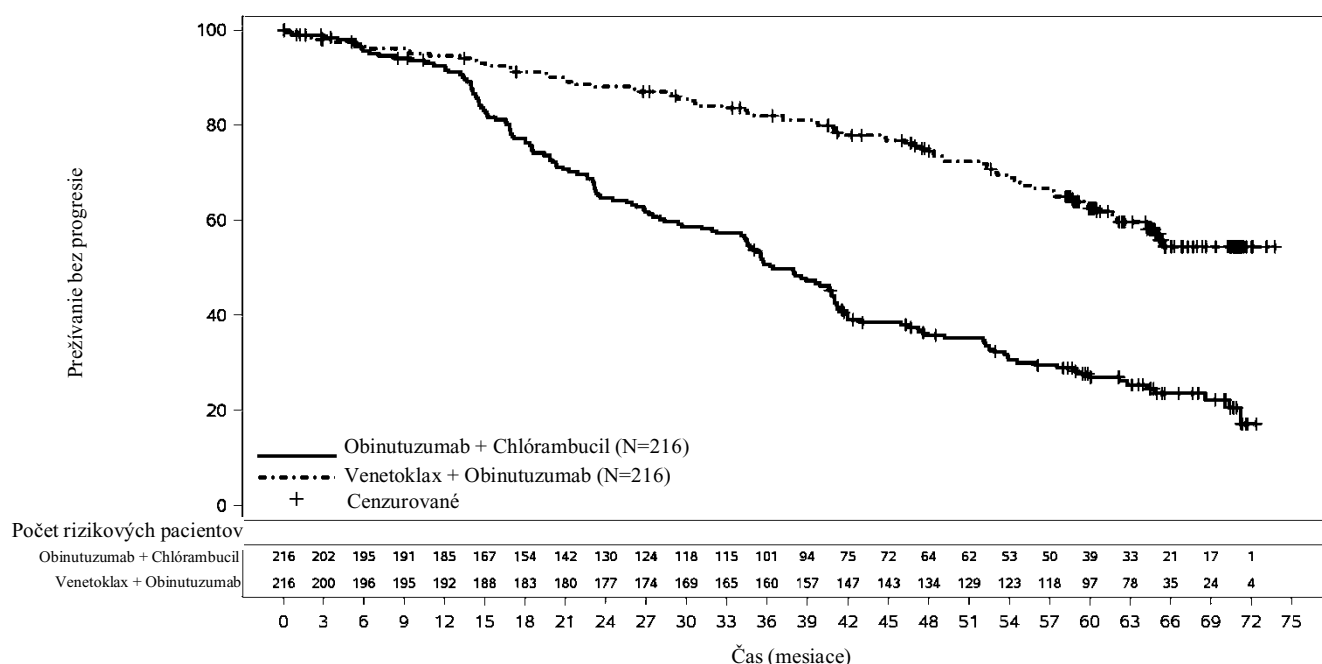
Účinnosť bola hodnotená po mediáne sledovania v trvaní 65 mesiacov (dátum uzávierky údajov 8. november 2021). Výsledky účinnosti počas 65-mesačného sledovania v štúdiu CLL14 sú uvedené v tabuľke 10. Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného skúšajúcim je uvedená na obrázku 1.

Tabuľka 10: Skúšajúcim hodnotené výsledky účinnosti v štúdiu CLL14 (65-mesačné sledovanie)

Koncový ukazovateľ	Venetoklax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + chlórambucil N = 216
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Počet udalostí (%)	80 (37)	150 (69)
Medián, mesiace (95 % CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Pomer rizika, stratifikovaný (95 % CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Celkové prežívanie		
Počet udalostí (%)	40 (19)	57 (26)
Pomer rizika stratifikovaný (95 % CI)	0,72 (0,48; 1,09)	

CI= interval spoľahlivosti; NE = nie je hodnotiteľné; NR = nedosiahnuté

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie hodnoteného skúšajúcim (populácia so zámerom liečiť) v štúdiu CLL14 pri sledovaní v trvaní 65 mesiacov



Prínos pre PFS pri podávaní venetoklaxu + obinutuzumabu v porovnaní s liečbou obinutuzumabom + chlórambucilom bol pozorovaný vo všetkých podskupinách hodnotených pacientov vrátane vysokorizikových pacientov s deléciou 17p a/alebo mutáciou TP53 a/alebo nemutovaným génom *IgVH*.

Venetoklax v kombinácii s rituximabom na liečbu pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu – štúdia GO28667 (MURANO)

Randomizovaná (1:1) multicentrická otvorená štúdia fázy 3 hodnotila účinnosť a bezpečnosť venetoklaxu + rituximabu verzus bendamustín + rituximab u pacientov s predtým liečenou CLL. Pacienti v ramene venetoklax + rituximab dokončili 5-týždňovú schému titrácie dávky Venclxyta a potom dostávali 400 mg jedenkrát denne počas 24 mesiacov od 1. dňa 1. cyklu rituximabu ak nebola prítomná progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita. Rituximab sa začal podávať po 5-týždňovej schéme titrácie dávky v dávke 375 mg/m² pre 1. cyklus a 500 mg/m² pre 2. – 6. cyklus. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní na liečbu bendamustín + rituximab dostávali bendamustín v dávke 70 mg/m² v dňoch 1 a 2 počas 6 cyklov a rituximab, ako je opísané vyššie.

Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 22 až 85 rokov); 74 % boli muži a 97 % boli belosi. Medián času od diagnostikovania ochorenia bol 6,7 roka (rozsah: 0,3 až 29,5). Medián predchádzajúcich línií liečby bol 1 (rozsah: 1 až 5) a zahŕňali alkylačné látky (94 %), protilátky proti CD20 (77 %), inhibítory dráhy B-bunkového receptora (2 %) a predchádzajúce purínové analógy (81 %, vrátane 55 % fludarabín + cyklofosamid + rituximab (FCR)). Na začiatku liečby malo 47 % pacientov jednu alebo viac uzlín ≥ 5 cm a 68 % malo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delécia 17p bola detegovaná u 27 % pacientov, mutácie TP53 u 26 %, delécia 11q u 37 % a nemutovaný gén *IgVH* u 68 %. Medián času sledovania pre primárnu analýzu bol 23,8 mesiaca (rozsah: 0,0 až 37,4 mesiaca).

Prežívanie bez progresie bolo skúšajúcimi hodnotené s využitím usmernení IWCLL aktualizovanými NCI-WG v roku 2008.

V čase primárnej analýzy (dátum uzávierky údajov 8. máj 2017) sa PFS udalosť vyskytla u 16 % (32/194) pacientov v ramene venetoklax + rituximab, zatiaľ čo v ramene bendamustín + rituximab u 58 % (114/195) pacientov (HR: 0,17 [95 % CI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$; stratifikovaný log-rank test). PFS udalosti zahŕňali 21 prípadov progresie ochorenia a 11 úmrtí v ramene venetoklax + rituximab a 98 prípadov progresie ochorenia a 16 úmrtí v ramene bendamustín + rituximab. Medián PFS nebol v ramene venetoklax + rituximab dosiahnutý a v ramene bendamustín + rituximab bol 17,0 mesiaca (95 % CI: 15,5; 21,6).

Odhadované 12- a 24-mesačné PFS bolo 93 % (95 % CI: 89,1; 96,4) a 85 % (95 % CI: 79,1; 90,6) v ramene venetoklax + rituximab a 73 % (95 % CI: 65,9; 79,1) a 36 % (95 % CI: 28,5; 44,0) v ramene bendamustín + rituximab.

Výsledky účinnosti pre primárnu analýzu hodnotila aj IRC, ktorá preukázala štatisticky významné 81 % zníženie rizika progresie alebo smrti u pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom (HR: 0,19 [95 % CI: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

Skúšajúcim hodnotená ORR u pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom bola 93 % (95 % CI: 88,8; 96,4), miera CR + CRi 27 %, miera nodulárnej parciálnej remisie (nPR) 3 % a PR 63 %. U pacientov liečených bendamustínom + rituximabom bola ORR 68 % (95 % CI: 60,6; 74,2), miera CR + CRi bola 8 %, miera nPR 6 % a miera PR 53 %. Medián trvania odpovede (DOR) nebol dosiahnutý s mediánom sledovania približne 23,8 mesiaca. ORR podľa hodnotenia IRC u pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom bola 92 % (95 % CI: 87,6; 95,6), miera CR + CRi bola 8 %, miera nPR 2 % a miera PR 82 %. U pacientov liečených bendamustínom + rituximabom bola ORR podľa hodnotenia IRC 72 % (95 % CI: 65,5; 78,5), miera CR + CRi bola 4 %, miera nPR 1 % a miera PR 68 %. Rozdiel medzi mierou CR podľa IRC a podľa hodnotenia skúšajúceho bol spôsobený interpretáciou reziduálnej adenopatie na snímkach z CT vyšetrení. Osemnásť pacientov v ramene venetoklax + rituximab a 3 pacienti v ramene bendamustín + rituximab mali negatívnu kostnú dreň a lymfatické uzliny < 2 cm.

MRD na konci kombinovanej liečby sa vyhodnocovala s použitím ASO-PCR a/alebo prietokovej cytometrie. MRD negativita bola definovaná ako menej než jedna CLL bunka na 10^4 leukocytov. Miera MRD negativity v periférnej krvi bola 62 % (95 % CI: 55,2; 69,2) v ramene venetoklax + rituximab v porovnaní s 13 % (95 % CI: 8,9; 18,9) v ramene bendamustín + rituximab. U pacientov s výsledkami testu MRD z periférnej krvi sa zistilo, že 72 % pacientov (121/167) v ramene venetoklax + rituximab a 20 % pacientov (26/128) v ramene bendamustín + rituximab bolo MRD negatívnych. Miera MRD negativity v kostnej dreni bola 16 % (95 % CI: 10,7; 21,3) v ramene venetoklax + rituximab a 1 % (95 % CI: 0,1; 3,7) v ramene bendamustín + rituximab. U pacientov s výsledkami testu MRD z kostnej drene sa zistilo, že 77 % pacientov (30/39) v ramene venetoklax + rituximab a 7 % pacientov (2/30) v ramene bendamustín + rituximab bolo MRD negatívnych.

Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom ramene liečby. V ramene venetoklax + rituximab zomrelo 8 % (15/194) pacientov a v ramene bendamustín + rituximab zomrelo 14 % (27/195) pacientov (pomer rizika: 0,48 [95 % CI: 0,25; 0,90]).

Do dátumu uzávierky údajov začalo novú antileukemickú liečbu alebo zomrelo 12 % (23/194) pacientov v ramene venetoklax + rituximab a 43 % (83/195) pacientov v ramene bendamustín + rituximab (stratifikovaný pomer rizika: 0,19; [95 % CI: 0,12; 0,31]). Medián času do novej antileukemickej liečby alebo úmrtia nebol v ramene venetoklax + rituximab dosiahnutý a v ramene bendamustín + rituximab bol 26,4 mesiaca.

59-mesačné sledovanie

Účinnosť bola hodnotená po mediáne sledovania v trvaní 59 mesiacov (dátum uzávierky údajov 8. máj 2020). Výsledky účinnosti počas 59-mesačného sledovania v štúdiu MURANO sú uvedené v tabuľke 11.

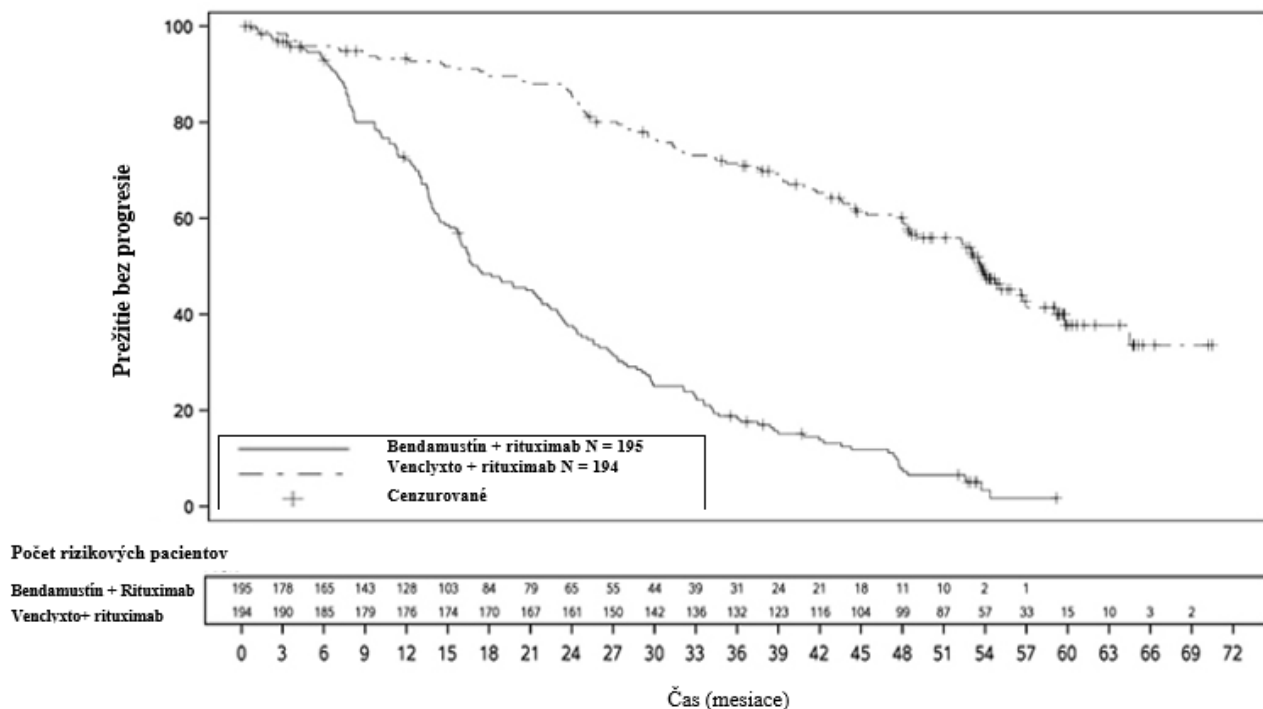
Tabuľka 11: Skúšajúcim hodnotené výsledky účinnosti v štúdiu MURANO (59-mesačné sledovanie)

Koncový ukazovateľ	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustín + rituximab N = 195
Prežívanie bez progresie ochorenia		
Počet udalostí (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Medián, mesiace (95 % CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Pomer rizika, stratifikovaný (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Celkové prežívanie		
Počet príhod (%)	32 (16)	64 (33)
Pomer rizika (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60-mesačný odhad, % (95 % CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Čas do ďalšej antileukemickej liečby		
Počet udalostí (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Medián, mesiace (95 % CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Pomer rizika, stratifikovaný (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD negativita ^c		
Periférna krv na konci liečby, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Odhad 3-ročného PFS od konca liečby, % (95 % CI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
Odhad 3-ročného OS od konca liečby, % (95 % CI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
CI= interval spoľahlivosti; MRD = minimálna reziduálna choroba; NE = nie je hodnotiteľné; OS= celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; NA = nevzťahuje sa. ^a 87 a 14 udalostí v ramene venetoklax + rituximab bolo spôsobených progresiou ochorenia a úmrtím, v porovnaní so 148 a 19 udalosťami v ramene bendamustín + rituximab. ^b 68 a 21 udalostí v ramene venetoklax + rituximab bolo spôsobených tým, že pacienti začali novú antileukemickú liečbu a úmrtím, v porovnaní so 123 a 26 udalosťami v ramene bendamustín + rituximab. ^c Minimálna reziduálna choroba sa vyhodnocovala s použitím alelovo špecifickej oligonukleotidovej polymerázovej reťazovej reakcie (ASO-PCR) a/alebo prietokovej cytometrie. Hranica pre negatívny stav bola jedna bunka CLL na 10^4 leukocytov. ^d U pacientov, ktorí absolvovali liečbu venetoklaxom bez progresie (130 pacientov). ^e U pacientov, ktorí absolvovali liečbu venetoklaxom bez progresie a boli MRD negatívni (83 pacientov). ^f V ramene bendamustín + rituximab nebol žiadny ekvivalent návštevy na konci liečby.		

Celkovo 130 pacientov v ramene venetoklax + rituximab dokončilo 2 roky liečby venetoklaxom bez progresie. U týchto pacientov bol odhad 3-ročného PFS po liečbe 51 % (95 % CI: 40,2; 61,9).

Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného skúšajúcim je uvedená na obrázku 2.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie hodnoteného skúšajúcim (populácia so zámerom liečiť) v štúdiu MURANO (dátum uzávierky údajov 8. máj 2020) s 59-mesačným sledovaním



Výsledky analýz podskupín

Pozorovaný prínos v PFS pri liečbe venetoklax + rituximab v porovnaní s liečbou bendamustín + rituximab bol konzistentný vo všetkých podskupinách hodnotených pacientov, vrátane pacientov s vysokým rizikom s deléciou 17p/mutáciou *TP53* a/alebo nemutovaným *IgVH* (obrázok 3).

Obrázok 3: Stromový graf prežívania bez progresie hodnoteného skúšajúcim v podskupinách štúdie MURANO (dátum uzávierky údajov 8. máj 2020) s 59-mesačným sledovaním

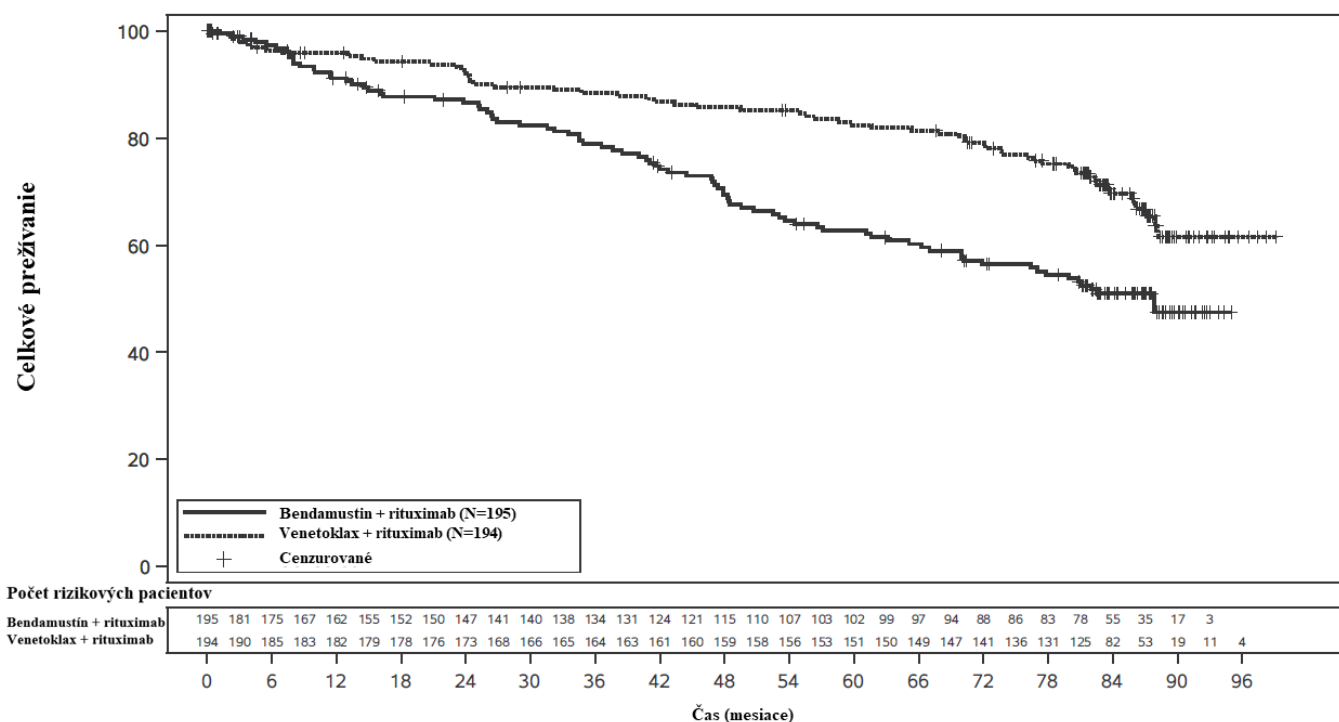
Podskupiny	Bendamustín+ rituximab (N = 195)		Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Pomer rizík	95% Waldov interval CI	Venetoclax+ rituximab lepší	Bendamustín+ rituximab lepší
	Spolu n	Medián (mesiace)	N	Medián (mesiace)				
Všetci pacienti	389	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)		
Delécia chromozómu 17p (centrálna časť)								
Normálna	250	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)		
Abnormálna	92	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)		
Mutácia p53 a/alebo delécia 17p (centrálna časť)								
Nemutovaný	201	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)		
Mutovaný	147	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)		
Veková skupina 65 (rokov)								
<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)		
Veková skupina 75 (rokov)								
<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)		
Počet predchádzajúcich režimov								
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)		
Nádorová masa (lymfatické uzliny s najväčším priemerom)								
< 5 cm	197	16,6	100	53,8	0,21	(0,14; 0,30)		
>= 5 cm	172	15,8	84	48,4	0,19	(0,13; 0,29)		
Východiskový stav mutácie IgVH								
Mutovaný	104	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)		
Nemutovaný	246	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)		
Refraktérna choroba vs. recidíva po poslednej terapii								
Refraktérna	59	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)		
Recidíva	330	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)		

Stav delécie 17p bol stanovený na základe výsledkov testov centrálného laboratória.
Na osi X je zobrazený nestratifikovaný pomer rizika v logaritmickej mierke.
NE = nie je hodnotiteľný.

Finálna analýza celkového prežívania (86-mesačné sledovanie)

V čase finálnej analýzy OS (dátum uzávierky údajov 3. august 2022) zomrelo celkovo 144 randomizovaných pacientov; 60/194 pacientov (31 %) v ramene venetoklax + rituximab a 84/195 pacientov (43 %) v ramene bendamustín + rituximab. Medián OS nebol dosiahnutý v ramene venetoklax + rituximab a v ramene bendamustín + rituximab bol 88 mesiacov. Odhadované riziko úmrtia bolo znížené o 47 % u pacientov liečených venetoklaxom + rituximabom (stratifikované HR = 0,53; 95 % CI: 0,37; 0,74). Finálna analýza OS nebola kontrolovaná chybou typu I. Kaplanovu-Meierovu krivku celkového prežívania znázorňuje obrázok 4.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia so zámerom liečiť) v štúdiu MURANO (dátum uzávierky údajov 3. august 2022) s 86-mesačným sledovaním



Venetoklax ako monoterapia na liečbu pacientov s CLL, ktorí majú deléciu 17p alebo mutáciu TP53 – štúdia M13-982

Bezpečnosť a účinnosť venetoklaxu sa u 107 pacientov, ktorí boli predtým liečení na CLL a mali deléciu 17p, hodnotila v jednoramennej, otvorenej, multicentrickej štúdií (M13-982). Pacienti dodržiavali 4- až 5-týždňovú schému titrácie dávky, pričom začali s dávkou 20 mg, ktorá sa postupne zvyšovala na 50 mg, 100 mg, 200 mg a nakoniec na 400 mg jedenkrát denne. Pacienti pokračovali v užívaní venetoklaxu 400 mg jedenkrát denne až kým sa nepozorovala progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita. Medián veku bol 67 rokov (rozsah: 37 až 85 rokov); 65 % tvorili muži a 97 % boli belosi. Medián času od diagnostikovania ochorenia bol 6,8 roka (rozsah: 0,1 až 32 rokov); (n = 106). Medián počtu predchádzajúcich anti-CLL terapií bol 2 (rozsah: 1 až 10 terapií); 49,5 % s predchádzajúcim používaním nukleozidového analógu, 38 % s predchádzajúcim používaním rituximabu a 94 % s predchádzajúcim používaním alkylačnej látky (vrátane 33 % s predchádzajúcim používaním bendamustínu). Na začiatku štúdie malo 53 % pacientov jednu alebo viacero uzlín ≥ 5 cm a 51 % malo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Spomedzi všetkých pacientov bolo 37 % (34/91) refraktérnych na fludarabín, 81 % (30/37) malo nezmutovaný *IgVH* gén a 72 % (60/83) malo mutáciu *TP53*. Medián dĺžky liečby v čase vyhodnocovania bol 12 mesiacov (rozsah: 0 až 22 mesiacov).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola ORR, ktorú vyhodnocovala IRC podľa usmernení IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roku 2008. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 12. Údaje o účinnosti sú uvedené pre 107 pacientov s dátumom 30. apríl 2015, ku ktorému boli údaje hodnotené. Ďalších 51 pacientov bolo zaradených do rozšírenej kohorty sledujúcej bezpečnosť. Výsledky účinnosti vyhodnotené skúšajúcim sú uvedené pre 158 pacientov s neskorším dátumom 10. jún 2016, ku ktorému boli údaje hodnotené. Medián dĺžky liečby pre 158 pacientov bol 17 mesiacov (rozsah: 0 až 34 mesiacov).

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti u pacientov s predtým liečenou CLL a s deléciou 17p (štúdia M13-982)

Koncový ukazovateľ	Vyhodnotenie IRC (n = 107) ^a	Vyhodnotenie skúšajúcim (n = 158) ^b
Dátum, ku ktorému boli údaje hodnotené	30. apríl 2015	10. jún 2016
ORR, % (95 % CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
Medián DOR, mesiace (95 % CI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % CI)		
12-mesačný odhad	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24-mesačný odhad	NA	52 (43, 61)
Medián PFS, mesiace (95 % CI)	NR	27,2 (21,9; NR)
Medián TTR, mesiace (rozsah)	0,8 (0,1 - 8,1)	1,0 (0,5 - 4,4)
^a Jeden pacient nemal deléciu 17p. ^b Zahrňa 51 pridaných pacientov z rozšírenej kohorty sledujúcej bezpečnosť. CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná remisia; CRi = kompletná remisia s neúplnou obnovou kostnej drene; DOR = trvanie odpovede; IRC = nezávislá hodnotiacia komisia; nPR = nodulárna PR; NA = nie je dostupné; NR = nedosiahnuté; ORR = celková miera odpovede; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná remisia; TTR = čas do prvej odpovede.		

Minimálna reziduálna choroba (“*minimal residual disease*“ (MRD)) sa vyhodnocovala s použitím prietokovej cytometrie u 93 zo 158 pacientov, ktorí dosiahli CR, CRi alebo PR s limitovaným zostávajúcim ochorením pri liečbe venetoklaxom. MRD negativita sa definovala ako výsledná hodnota nižšia ako 0,0001 (< 1 CLL bunka na 10⁴ leukocytov vo vzorke). Dvadsaťsedem percent (42/158) pacientov bolo MRD negatívnych v periférnej krvi, vrátane 16 pacientov, ktorí boli MRD negatívni aj v kostnej dreni.

Venetoklax ako monoterapia na liečbu pacientov s CLL, u ktorých zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora – štúdia M14-032

Účinnosť a bezpečnosť venetoklaxu sa hodnotili v otvorenej, multicentrickej, nerandomizovanej štúdií fázy 2 (M14-032) u pacientov s CLL, ktorí boli predtým liečení ibrutinibom alebo idelalisibom a tieto terapie u nich zlyhali. Pacienti dostávali venetoklax podľa odporúčanej schémy titrácie dávky. Pacienti pokračovali v užívaní venetoklaxu 400 mg jedenkrát denne, až kým sa nepozorovala progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita.

V čase hodnotenia údajov (26. júla 2017) bolo do štúdie zapojených a liečených venetoklaxom 127 pacientov. Z nich 91 bolo predtým liečených ibrutinibom (rameno A) a 36 bolo predtým liečených idelalisibom (rameno B). Medián veku bol 66 rokov (rozsah: 28 až 85 rokov); 70 % boli muži a 92 % boli belosi. Medián času od diagnostikovania ochorenia bol 8,3 roka (rozsah: 0,3 až 18,5 roka; N = 96). Chromozomálnymi aberáciami boli delécia 11q (34 %, 43/127), delécia 17p (40 %, 50/126), mutácia TP53 (38 %, 26/68) a nemutovaný IgVH (78 %, 72/92). Na začiatku štúdie malo 41 % pacientov jednu alebo viacero uzlín ≥ 5 cm a 31 % malo ALC ≥ 25 x 10⁹/l. Medián počtu predchádzajúcich onkologických terapií bol 4 (rozsah: 1 až 15 terapií) u pacientov liečených ibrutinibom a 3 (rozsah: 1 až 11) u pacientov liečených idelalisibom. Celkovo dostávalo 65 % pacientov predchádzajúcu liečbu nukleozidovým analógom, 86 % rituximabom, 39 % inými monoklonálnymi protilátkami a 72 % alkylačnou látkou (vrátane 41 % bendamustínom). V čase vyhodnocovania bol medián trvania liečby venetoklaxom 14,3 mesiaca (rozsah: 0,1 až 31,4 mesiaca).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo ORR podľa odporúčaní IWCLL aktualizovaných NCI-WG. Odpovede sa hodnotili po 8 týždňoch, 24 týždňoch a potom každých 12 týždňov.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti hodnotené skúšajúcim u pacientov, u ktorých zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora (štúdia M14-032)

Koncový ukazovateľ	Rameno A (zlyhanie ibrutinibu) (N = 91)	Rameno B (zlyhanie idelalisibu) (N = 36)	Spolu (N = 127)
ORR, % (95 % CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95 % CI) 12-mesačný odhad 24-mesačný odhad	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, mesiace, medián (95 % CI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95 % CI) 12-mesačný odhad	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, mesiace, medián (rozsah)	2,5 (1,6 – 14,9)	2,5 (1,6 – 8,1)	2,5 (1,6 – 14,9)
Delécia 17p a/alebo stav mutácie <i>TP53</i>			
ORR, % (95 % CI)			
Áno	(n = 28) 61 (45,4; 74,9)	(n = 7) 58 (27,7; 84,8)	(n = 35) 60 (46,6; 73,0)
Nie	(n = 31) 69 (53,4; 81,8)	(n = 17) 71 (48,9; 87,4)	(n = 48) 70 (57,3; 80,1)
CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná remisia; CRi = kompletná remisia s neúplnou obnovou kostnej drene; nPR = nodulárna PR; NR = nedosiahnuté, ORR = celková miera odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie, PR = čiastočná remisia, TTR = čas do prvej odpovede.			

Údaje o účinnosti ďalej vyhodnocovala IRC, pričom preukázala kombinovanú ORR 70 % (rameno A: 70 %; rameno B: 69 %). U jedného pacienta (po zlyhaní ibrutinibu) sa CRi. ORR u pacientov s deléciou 17p a/alebo mutáciou *TP53* bola 72 % (33/46) (95 % CI: 56,5; 84,0) pre rameno A a 67 % (8/12) (95 % CI: 34,9; 90,1) pre rameno B. U pacientov bez delécie 17p a/alebo mutácie *TP53* bola ORR 69 % (31/45) (95 % CI: 53,4; 81,8) pre rameno A a 71 % (17/24) (95 % CI: 48,9; 87,4) pre rameno B.

Počas mediánu sledovania približne 14,3 mesiaca pre rameno A a 14,7 mesiaca pre rameno B sa nedosiahli mediány OS ani DOR.

Dvadsaťpäť percent (32/127) pacientov bolo MRD negatívnych v periférnej krvi, vrátane 8 pacientov, ktorí boli MRD negatívni aj v kostnej dreni.

Akútna myeloidná leukémia

Venetoklax bol sledovaný u dospelých pacientov vo veku ≥ 75 rokov alebo s komorbiditami, ktoré vylučovali použitie intenzívnej indukčnej chemoterapie na základe najmenej jedného z nasledujúcich kritérií: východiskový výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 – 3, ťažká srdcová alebo pľúcna komorbidita, stredne ťažké poškodenie pečene, klírens kreatinínu (CrCL) < 45 ml/min alebo iná komorbidita.

Venetoklax v kombinácii s azacitidínom pri liečbe pacientov s novodiagnostikovanou AML – štúdia MI5-656 (VIALE-A)

VIALE-A bola randomizovaná (2 : 1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť venetoklaxu v kombinácii s azacitidínom u pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí neboli spôsobilí na intenzívnu chemoterapiu.

Pacienti v štúdiu VIALE-A dokončili trojdňový denný titračný režim na konečnú dávku 400 mg jedenkrát denne počas prvého 28-dňového liečebného cyklu (pozri časť 4.2) a potom v nasledujúcich cykloch dostávali 400 mg venetoklaxu perorálne jedenkrát denne. Azacitidín 75 mg/m² bol podávaný intravenózne alebo subkutánne 1. – 7. deň každého 28-dňového cyklu, ktorí začínal 1. dňom 1. cyklu. Počas titrácie dostávali pacienti prevenciu TLS a boli hospitalizovaní z dôvodu sledovania. Akonáhle hodnotenie kostnej drene potvrdilo remisiu, definovanú ako menej ako 5 % leukemických blastov s cytopéniou 4. stupňa po liečbe v 1. cykle, venetoklax alebo placebo boli prerušené až na 14 dní alebo kým sa nedosiahla ANC ≥ 500 /mikroliter a počet trombocytov $\geq 50 \times 10^3$ /mikroliter. U pacientov s rezistentným ochorením na konci 1. cyklu sa hodnotenie kostnej drene uskutočnilo po 2. alebo 3. cykle a ako bolo klinicky indikované. Podávanie azacitidínu sa obnovilo v ten istý deň ako venetoklax alebo placebo po prerušení liečby (pozri časť 4.2). Zníženie dávky azacitidínu bolo implementované do klinickej štúdie na zvládnutie hematologickej toxicity (pozri súhrn charakteristických vlastností pre azacitidín). Pacienti naďalej dostávali liečebné cykly až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 431 pacientov: 286 v ramene venetoklax + azacitidín a 145 v ramene placebo + azacitidín. Medzi ramenami venetoklax + azacitidín a placebo + azacitidín boli podobné východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia. Medián veku bol celkovo 76 rokov (rozsah: 49 až 91 rokov), 76 % boli belosi, 60 % bolo mužov a východiskový výkonnostný stav ECOG bol 0 alebo 1 u 55 % pacientov, 2 u 40 % pacientov a 3 u 5 % pacientov. AML *de novo* malo 75 % pacientov a sekundárnu AML 25 %. Na začiatku malo 29 % pacientov počet blastov v kostnej dreni < 30 %, 22 % pacientov ≥ 30 % až < 50 % a 49 % ≥ 50 %. Stredné alebo nepriaznivé cytogenetické riziko bolo prítomné u 63 % resp. 37 % pacientov. Identifikované boli nasledujúce mutácie: mutácie *TP53* u 21 % (52/249), mutácia *IDH1* a/alebo *IDH2* u 24 % (89/372), 9 % (34/372) s *IDH1*, 16 % (58/372) s *IDH2*, 16 % (51/314) s *FLT3* a 18 % (44/249) s *NPM1*.

Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti v štúdiu bolo celkové prežívanie (overall survival, OS) merané od dátumu randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny a zložená miera CR (úplná remisia + úplná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu [CR+CRi]). Celkový medián sledovania v čase analýzy bol 20,5 mesiaca (rozsah: < 0,1 až 30,7 mesiaca).

Venetoklax + azacitidín preukázal 34 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s placebom + azacitidínom ($p < 0,001$). Výsledky sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti v štúdiu VIALE-A

Koncový ukazovateľ	Venetoklax + azacitidín	Placebo + azacitidín
Celkové prežívanie ^a	(N = 286)	(N = 145)
Počet príhod n (%)	161 (56)	109 (75)
Medián prežívania, mesiace (95 % CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Pomer rizika ^b (95 % CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
Hodnota p ^b	< 0,001	
Miera CR+CRi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95 % CI)	(57; 73)	(16; 36)
Hodnota p ^d	< 0,001	

CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná remisia bola definovaná ako absolútny počet neutrofilov > 1 000/mikroliter, krvné doštičky > 100 000/mikroliter, nezávislosť od transfúzie červených krviniek a kostná dreň s < 5 % blastov. Absencia cirkulujúcich blastov a blastov s Auerovými tyčinkami; absencia extramedulárnej choroby; CRi = kompletná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu.

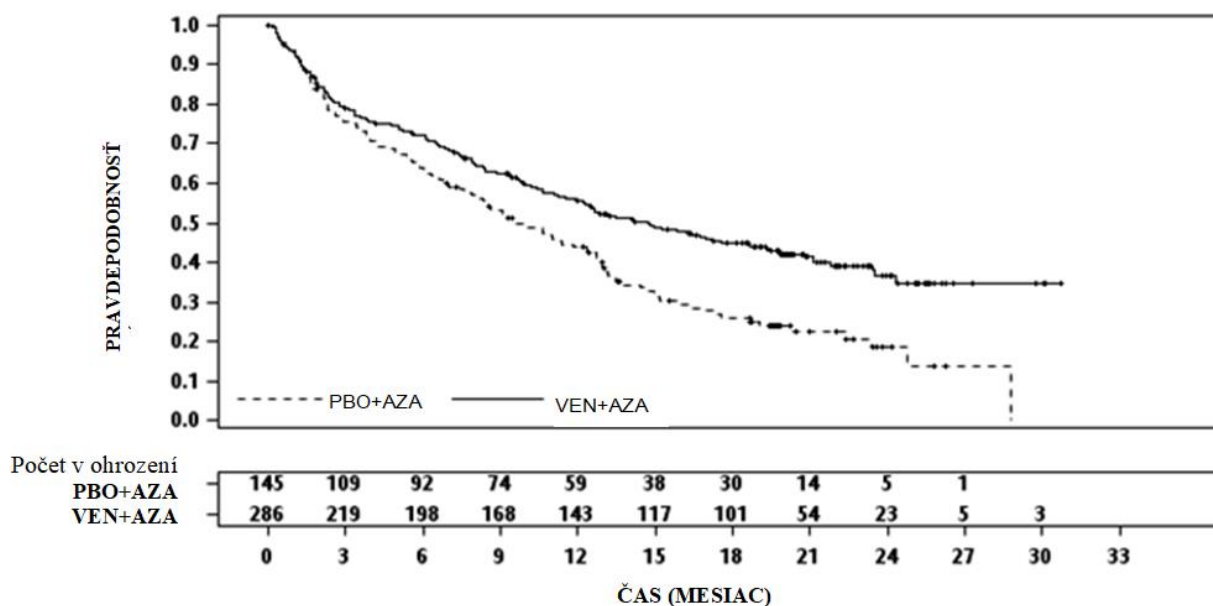
^aKaplanov-Meierov odhad pri druhej predbežnej analýze (dátum hodnotenia údajov 4. január 2020).

^bOdhad miery rizika (venetoklax + azacitidín vs. placebo + azacitidín) je založený na Coxovom proporcionálnom modeli rizík stratifikovanom podľa cytogenetiky (stredné riziko, nepriaznivé riziko) a veku (18 až < 75, ≥ 75) podľa priradenia pri randomizácii. Hodnota p založená na log-rank teste stratifikovanom podľa rovnakých faktorov.

^cMiera CR+CRi pochádza z plánovanej predbežnej analýzy prvých 226 pacientov randomizovaných so 6-mesačným sledovaním pri prvej predbežnej analýze (dátum hodnotenia údajov 1. október 2018).

^dHodnota p pochádza z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa veku (18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (stredné riziko, nepriaznivé riziko) podľa priradenia pri randomizácii.

Obrázok 5: Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania v štúdiu VIALE-A



Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti v štúdií VIALE-A

Koncový ukazovateľ	Venetoklax + azacitidín N = 286	Placebo + azacitidín N = 145
Miera CR n (%) (95 % CI) Hodnota p ^a	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
Medián DOR ^b , mesiace (95 % CI)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
Miera CR+CRi n (%) (95 % CI) Medián DOR ^b , mesiace (95 % CI)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41(28) (21, 36) 13,4 (5,8; 15,5)
Miera CR+CRi podľa iniciácie cyklu 2, n (%) (95 % CI) Hodnota p ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
Miera nezávislosti od transfúzie, krvné doštičky n (%) (95 % CI) Hodnota p ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
Miera nezávislosti na transfúzii, červené krvinky n (%) (95 % CI) Hodnota p ^a	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
Miera odpovede CR+CRi MRD ^d n (%) (95 % CI) Hodnota p ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
Prežívanie bez príhod Počet príhod, n (%) Medián EFS ^e , mesiace (95 % CI) Pomer rizika (95 % CI) ^c Hodnota p ^c	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
	0,63 (0,50; 0,80)	
	< 0,001	
CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná remisia; CRi = kompletná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu; DOR = trvanie odpovede; EFS = prežívanie bez príhod; MRD = minimálna/merateľná zvyšková choroba; n = počet odpovedí alebo počet udalostí; - = nedosiahnuté.		
CR (kompletná remisia) bola definovaná ako absolútny počet neutrofilov > 1 000/mikroliter, krvné doštičky > 100 000/mikroliter, nezávislosť od transfúzie červených krviniek a kostná dreň s < 5 % blastov. Absencia cirkulujúcich blastov a blastov s Auerovými tyčinkami; absencia extramedulárnej choroby.		
Nezávislosť od transfúzie bola definovaná ako obdobie najmenej 56 po sebe nasledujúcich dní (≥ 56 dní) bez transfúzie po prvej dávke skúšaného lieku a po alebo pred poslednou dávkou skúšaného lieku + 30 dní, alebo pred relapsom alebo progresiou ochorenia alebo pred zahájením terapie po liečbe, podľa toho, čo nastane skôr.		
^a Hodnota p je z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa veku		

(18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (stredné riziko, nepriaznivé riziko) podľa priradenia pri randomizácii.

^bDOR (trvanie odpovede) je definované ako čas od prvej odpovede CR v prípade DOR CR, od prvej odpovede CR alebo CRi v prípade DOR CR+CRi, do prvého dátumu potvrdeného morfológického relapsu, potvrdeného progresívneho ochorenia alebo úmrtia v dôsledku progresie ochorenia, podľa toho, čo nastalo skôr. Medián DOR vychádza z Kaplan-Meierovho odhadu.

^cOdhad miery rizík (venetoklax + azacitidín vs. placebo + azacitidín) je založený na Coxovom proporcionálnom modeli rizík stratifikovanom podľa veku (18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetiky (stredné riziko, nepriaznivé riziko) podľa priradenia pri randomizácii. Hodnota p vychádza z log-rank testu stratifikovaného podľa rovnakých faktorov.

^dMiera odpovede CR+CRi MRD je definovaná ako % pacientov dosahujúcich CR alebo CRi a preukázaná ako MRD odpoveď < 10⁻³ blastov v kostnej dreni podľa štandardizovaného testu centrálnej viacfarebnej prietokovej cytometrie.

^eKaplanov-Meierov odhad.

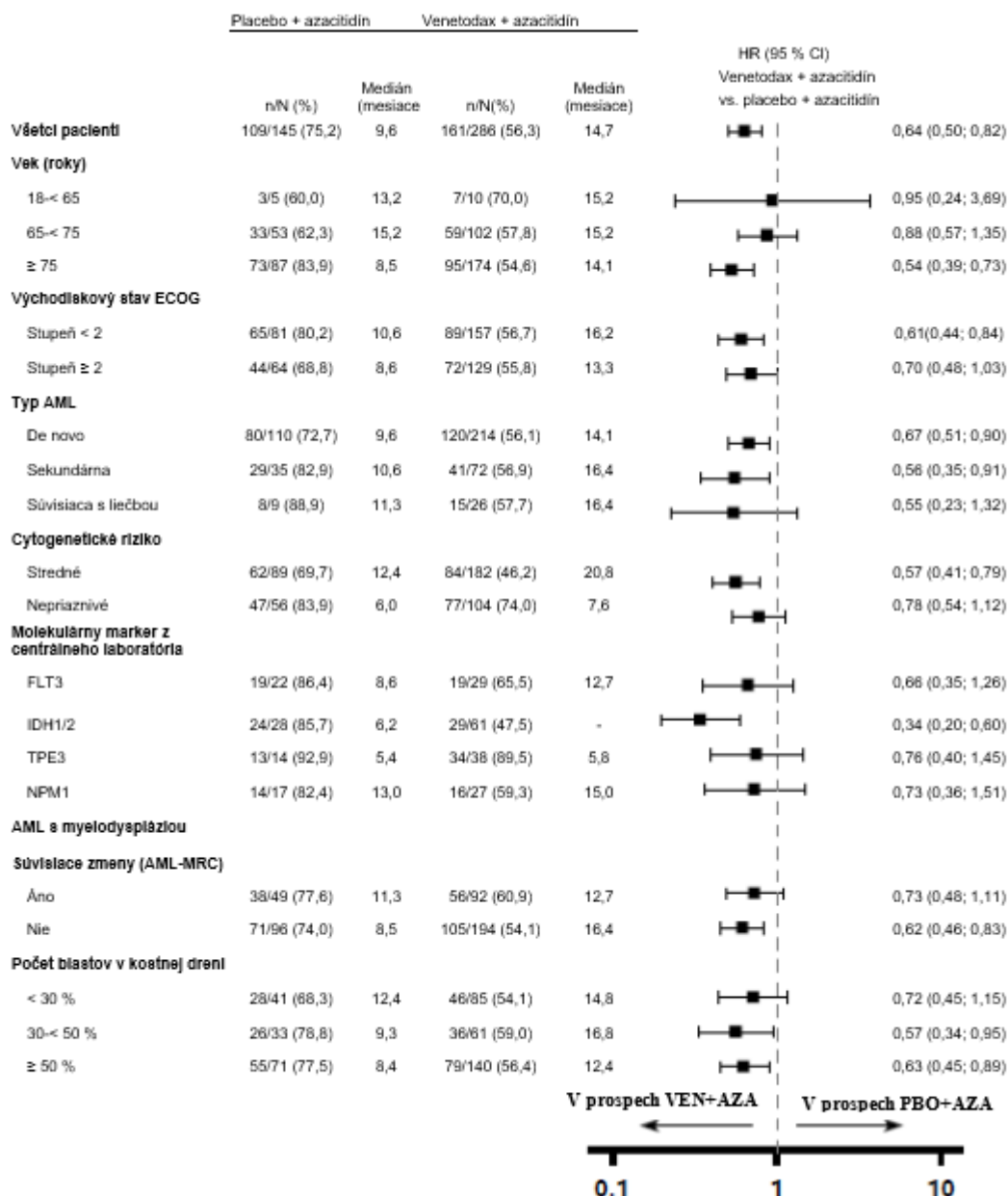
U pacientov s mutáciou *FLT3* bola miera CR+CRi 72 % (21/29; [95 % CI: 53, 87]) v ramene venetoklax + azacitidín a 36 % (8/22; [95 % CI: 17, 59]) v ramene placebo + azacitidín (p = 0,021).

U pacientov s mutáciami *IDH1/IDH2* boli miery CR+CRi 75 % (46/61; [95 % CI: 63, 86]) v ramene venetoklax + azacitidín a 11% (3/28; [95 % CI: 2, 28]) v ramene placebo + azacitidín (p < 0,001).

Z pacientov, ktorí boli na začiatku liečby závislí od transfúzie červených krviniek a boli liečení venetoklaxom + azacitidínom, sa 49 % (71/144) stalo nezávislých od transfúzie. Z pacientov, ktorí boli na začiatku liečby závislí od transfúzie doštičiek a boli liečení venetoklaxom + azacitidínom, sa 50 % (34/68) stalo nezávislých od transfúzie.

Medián času do prvej odpovede CR alebo CRi bol 1,3 mesiaca (rozsah: 0,6 až 9,9 mesiaca) s liečbou venetoklaxom + azacitidínom. Medián času do najlepšej odpovede CR alebo CRi bol 2,3 mesiaca (rozsah: 0,6 až 24,5 mesiaca).

Obrázok 6: Stromový graf celkového prežívania podľa podskupín zo štúdie VIALE-A



- = Nedosiahnuté.

Pre vopred určený sekundárny koncový ukazovateľ OS v podskupine mutácií *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (nestratifikovaný log-rank test).

Na osi X je zobrazený nestratifikovaný pomer rizika (HR = hazard ratio) v logaritmickej mierke.

Venetoklax v kombinácii s azacitidínom alebo decitabínom na liečbu pacientov s novodiagnostikovanou AML – M14-358

Štúdia M14-358 bola nerandomizovaná klinická štúdia fázy 1/2 venetoklaxu v kombinácii s azacitidínom ($n = 84$) alebo decitabínom ($n = 31$) u pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí neboli spôsobilí na intenzívnu chemoterapiu. Pacienti dostávali venetoklax prostredníctvom dennej titrácie na konečnú dávku 400 mg jedenkrát denne. Podávanie azacitidínu v štúdií M14-358 bolo podobné ako v randomizovanej štúdií VIALE-A. Decitabín v dávke 20 mg/m² sa podával intravenózne v 1. až 5. deň každého 28-dňového cyklu, počnúc 1. dňom 1. cyklu.

Medián sledovania bol 40,4 mesiaca (rozsah: 0,7 až 42,7 mesiaca) v prípade venetoklaxu + decitabínu.

Medián veku pacientov liečených venetoklaxom + decitabínom bol 72 rokov (rozsah: 65 – 86 rokov), 87 % bolo belochov, 48 % muži a 87 % malo skóre ECOG 0 alebo 1. Miera CR+CRi bola 74 % (95 % CI: 55, 88) v kombinácii s decitabínom.

Starší pacienti

Zo 194 pacientov s predtým liečenou CLL, ktorí dostávali venetoklax v kombinácii s rituximabom, bolo 50 % vo veku 65 rokov alebo starších.

Zo 107 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť v štúdiu M13-982, malo 57 % 65 alebo viac rokov. Zo 127 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť v štúdiu M14-032, malo 58 % 65 alebo viac rokov.

Z 352 pacientov, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť v 3 otvorených štúdiách s monoterapiou, malo 57 % pacientov 65 alebo viac rokov.

Z 283 pacientov s novodiagnostikovanou AML liečených v klinickej štúdiu VIALE-A (rameno venetoklax + azacitidín) bolo 96 % vo veku \geq 65 rokov a 60 % vo veku \geq 75 rokov.

Z 31 pacientov liečených venetoklaxom v kombinácii s decitabínom v klinickej štúdiu M14-358 bolo 100 % vo veku \geq 65 rokov a 26 % vo veku \geq 75 rokov.

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi staršími a mladšími pacientmi v štúdiách v kombinácii a v monoterapii.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Venclyxtom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre CLL (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Venclyxtom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s AML (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po opakovanom perorálnom podávaní sa maximálna plazmatická koncentrácia venetoklaxu dosiahla 5 – 8 hodín po dávke. Rovnovážna AUC pre venetoklax sa zvyšovala priamo úmerne s dávkou v rámci dávkového rozsahu 150 až 800 mg. Pri nízkoenergetickej strave bola priemerná rovnovážna C_{max} venetoklaxu (\pm štandardná odchýlka) $2,1 \pm 1,1$ mcg/ml a AUC_{24} bola $32,8 \pm 16,9$ mcg•h/ml pri dávke 400 mg jedenkrát denne.

Vplyv stravy

Podávanie s nízkoenergetickým jedlom zvýšilo expozíciu venetoklaxu približne 3,4-násobne a podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo expozíciu venetoklaxu 5,1- až 5,3-násobne v porovnaní so stavom nalačno. Odporúča sa, aby sa venetoklax podával s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Venetoklax sa do veľkej miery viaže na proteíny ľudskej plazmy, pričom nenaviazaná frakcia v plazme predstavuje $< 0,01$ v rámci koncentračného rozsahu 1 – 30 mikromólu (0,87 - 26 mcg/ml). Priemerný pomer

koncentrácie v krvi ku koncentrácii v plazme bol 0,57. Populačný odhad pre zdanlivý distribučný objem (V_{dss}/F) venetoklaxu bol u pacientov v rozsahu od 256 – 321 l.

Biotransformácia

In vitro štúdie preukázali, že venetoklax sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4. Ako hlavný metabolit v plazme bol identifikovaný M27, pričom jeho inhibičná aktivita voči BCL-2 bola najmenej 58-krát nižšia ako inhibičná aktivita venetoklaxu *in vitro*.

Štúdie interakcií in vitro

Súbežné podávanie s CYP a UGT substrátmi

Z *in vitro* štúdií vyplynulo, že venetoklax v klinicky relevantných koncentráciách nie je inhibítorom alebo induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4. Venetoklax je slabým inhibítorom CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1 *in vitro*, ale nepredpokladá sa, že by spôsobil klinicky relevantnú inhibíciu. Venetoklax nie je inhibítorom UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

Súbežné podávanie s transportérovými substrátmi/inhibítormi

Venetoklax je substrátom P-gp and BCRP, ako aj inhibítorom P-gp a BCRP a slabým inhibítorom OATP1B1 *in vitro* (pozri časť 4.5). Neočakáva sa, že by venetoklax v klinicky relevantných koncentráciách inhiboval OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

Eliminácia

Populačný odhad polčasu eliminácie venetoklaxu v terminálnej fáze bol približne 26 hodín. Venetoklax vykazuje minimálnu akumuláciu s akumulačným pomerom v rozsahu 1,30 – 1,44. Po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg rádioaktívne značeného [^{14}C]-venetoklaxu zdravým subjektom sa do 9 dní > 99,9 % dávky izolovalo zo stolice a < 0,1 % dávky sa vylúčilo do moču. Nezmenený venetoklax tvoril 20,8 % z podanej rádioaktívnej dávky, ktorá bola vylúčená stolicou. Farmakokinetika venetoklaxu sa v priebehu času nemení.

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodenie obličiek

Na základe populačnej analýzy farmakokinetiky, ktorá zahŕňala 321 subjektov s miernym poškodením obličiek ($\text{CrCl} \geq 60$ a < 90 ml/min), 219 subjektov so stredne závažným poškodením obličiek ($\text{CrCl} \geq 30$ a < 60 ml/min), 5 subjektov so závažným poškodením obličiek ($\text{CrCl} \geq 15$ a < 30 ml/min) a 224 subjektov s normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), sú expozície venetoklaxu u subjektov s miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením obličiek podobné ako expozície u ľudí s normálnou funkciou obličiek. Farmakokinetika venetoklaxu sa neštudovala u subjektov s $\text{CrCl} < 15$ ml/min alebo u pacientov na dialýze (pozri časť 4.2).

Poškodenie pečene

Na základe populačnej analýzy farmakokinetiky, ktorá zahŕňala 74 subjektov s miernym poškodením pečene, 7 subjektov so stredne ťažkým poškodením pečene a 442 subjektov s normálnou funkciou pečene, expozície venetoklaxu u subjektov s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene a u subjektov s normálnou funkciou pečene boli podobné. Mierne poškodenie pečene sa definovalo ako normálny bilirubín a aspartátaminotransferáza (AST) > horná hranica normálnej hodnoty (ULN) alebo celkový bilirubín > 1,0- až 1,5-násobok ULN, stredne ťažké poškodenie pečene sa definovalo ako celkový bilirubín > 1,5- až 3,0-násobok ULN a ťažké poškodenie pečene ako celkový bilirubín > 3,0-násobok ULN.

V štúdiu zameranej na sledovanie poškodenia funkcie pečene boli C_{max} a AUC venetoklaxu po podaní jednorazovej dávky 50 mg venetoklaxu u subjektov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha; n = 6) alebo

stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha; n = 6) podobné ako u subjektov s normálnou funkciou pečene. U subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha, n = 5) bola priemerná C_{max} venetoklaxu podobná ako u subjektov s normálnou funkciou pečene, ale AUC_{inf} venetoklaxu bola priemerne 2,7-násobne vyššia (rozsah: žiadna zmena až 5-násobne vyššia) ako AUC_{inf} venetoklaxu u subjektov s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Vplyv veku, pohlavia, hmotnosti a rasy

Na základe populačnej analýzy farmakokinetiky nemajú vek, pohlavie a hmotnosť vplyv na klírens venetoklaxu. Expozícia je u ázijských pacientov o 67 % vyššia v porovnaní s neázijskými pacientmi. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicity, ktoré sa pozorovali v zvieracích štúdiách s venetoklaxom zahŕňali od dávky závislé redukcie množstva lymfocytov a červených krviniek. Oba účinky boli reverzibilné po prerušení podávania venetoklaxu, pričom k obnove lymfocytov došlo 18 týždňov po liečbe. Ovplyvnené boli B-bunky aj T-bunky, ale k najsignifikantnejšiemu poklesu došlo u B-buniek.

Venetoklax spôsoboval aj nekrózu jednotlivých buniek v rôznych tkanivách, vrátane močového mechúra a exokrinného pankreasu bez narušenia integrity tkaniva alebo bez poškodenia funkcie orgánov; rozsah týchto nálezov bol minimálny alebo mierny.

Po približne 3 mesiacoch každodenného podávania venetoklaxu psom, spôsobil venetoklax progresívnu zmenu farby srsti v dôsledku úbytku melanínového pigmentu v srsti.

Karcinogenita/genotoxicita

Venetoklax a hlavný ľudský metabolit M27 neboli karcinogénne v 6-mesačnej štúdiu karcinogenicity na transgénnych (Tg.rasH2) myšiach pri perorálnych dávkach venetoklaxu do 400 mg/kg/deň a pri jednorazovej dávke M27 v množstve 250 mg/kg/deň. Miera expozície (AUC) bola v porovnaní s AUC pri klinickom použití dávky 400 mg/deň pri venetoklaxe približne 2-násobná a pri M27 5,8-násobná.

Venetoklax nebol genotoxický v bakteriálnom teste mutagenity, *in vitro* teste chromozómových aberácií a v *in vivo* myšacom mikrojadrovom teste. M27 metabolit bol negatívny z hľadiska genotoxicity v teste bakteriálnej mutagenity a v teste chromozomálnych aberácií.

Reprodukčná toxicita

Nepozorovali sa žiadne účinky na fertilitu v štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývoja u samčiekov a samičiek myší. Testikulárna toxicita (zníženie počtu zárodočných buniek) sa pozorovala v štúdiách všeobecnej toxicity u psov pri expozíciách predstavujúcich 0,5- až 18-násobok AUC expozície u ľudí pri dávke 400 mg. Nedemonštrovala sa reverzibilita týchto nálezov.

V štúdiách embryo-fetálneho vývoja u myší sa venetoklax spájal so zvýšenými post-implantačnými stratami a zmenšením hmotnosti tela plodu pri expozíciách predstavujúcich 1,1-násobok AUC expozície u ľudí pri dávke 400 mg. Hlavný ľudský metabolit M27 bol spojený s post-implantačnou stratou a resorpciami pri expozíciách približne 9-krát vyšších ako AUC expozície M27 u ľudí pri dávke 400 mg venetoklaxu. U králikov venetoklax preukázal maternálnu toxicitu, ale nie fetálnu toxicitu pri expozíciách predstavujúcich 0,1-násobok AUC expozície u ľudí pri dávke 400 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Kopovidón (K 28)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Polysorbát 80 (E433)
Stearyl-fumarát sodný
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341 (ii))

Filmový obal

Žltý oxid železitý (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastenec (E553b)

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Kopovidón (K 28)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Polysorbát 80 (E433)
Stearyl-fumarát sodný
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341 (ii))

Filmový obal

Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastenec (E553b)

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety

Kopovidón (K 28)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
Polysorbát 80 (E433)
Stearyl-fumarát sodný
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341 (ii))

Filmový obal

Žltý oxid železitý (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)
Mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
2 roky.

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
2 roky.

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Venclyxto filmom obalené tablety sa dodávajú v PVC/PE/PCTFE blistroch s hliníkovou fóliou, obsahujúcich 1, 2 alebo 4 filmom obalené tablety.

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 10 alebo 14 tabliet (v blistroch s 2 tabletami).

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 5 alebo 7 tabliet (v blistroch s 1 tabletou).

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 7 (v blistroch s 1 tabletou) alebo 14 tabliet (v blistroch s 2 tabletami) alebo v multibalení obsahujúcom 112 tabliet (4 x 28 tabliet (v blistroch so 4 tabletami)).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. december 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. august 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY NA REGISTRÁCIU

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚ CE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred použitím Venclxyta v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných médií, formy distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušnou národnou autoritou.

Edukačný program je zameraný na:

- Informovanie hematológov o riziku TLS, dôslednom dodržiavaní harmonogramu titrácie dávok a opatreniach na minimalizáciu rizika TLS pre Venclxyto v aktualizovanom SPC.
- Informovanie hematológov o tom, aby každému pacientovi poskytli kartu pacienta, ktorá obsahuje zoznam príznakov TLS, ktoré vyžadujú urýchlené konanie pacienta vrátane okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci v prípade ich výskytu a informácie o tom, ako sa má pacient chovať, aby sa zabránilo TLS.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Venclyxto uvádzané na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať Venclyxto prístup k/dostali nasledovný edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta

Edukačný materiál pre lekára:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Karta pre pacienta
- **Karta pre pacienta:**
 - Kontaktné údaje lekára predpisujúceho venetoklax a pacienta
 - Pokyny pre pacientov, ako minimalizovať riziko TLS
 - Zoznam príznakov TLS, ktoré vyžadujú urýchlené konanie pacienta vrátane okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci v prípade ich výskytu
 - Pokyny, aby mal pacient kartu pre pacienta neustále pri sebe a zdieľal ju so zdravotníkmi pracovníkmi podieľajúcimi sa na jeho starostlivosti (napr. zdravotní pracovníci zabezpečujúci neodkladnú starostlivosť atď.)
 - Informácie pre zdravotníckych pracovníkov ošetrojúcich pacienta o tom, že liečba venetoklaxom je spojená s rizikom TLS.

Informačný balík pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 5 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
10 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 7 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 10 mg tablety
venetoklax

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 5 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

5 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVNIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 7 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVNIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 50 mg tablety
venetoklax

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 7 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVNIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 100 mg tablety
venetoklax

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA (balenie na 7 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVNIA

Užívajte vašu dávku **ráno** s jedlom a vodou. Denne vypite 1,5 až 2 litre vody.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti "Ako užívať Venclyxto".

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA – Multibalenie –(s “blue boxom“)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 112 (4 x 28) filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti “Ako užívať Venclyxto“.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľad a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA –multibalenie (bez “blue boxu“)

1. NÁZOV LIEKU

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
venetoklax

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Užívajte vašu dávku každý deň v rovnakom čase s jedlom a vodou.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Je dôležité, aby ste dodržiavali všetky pokyny, ktoré sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, v časti “Ako užívať Venclyxto“.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1138/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

venclxyto 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety
Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety
Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety
venetoklax

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Venclyxto a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Venclyxto
3. Ako užívať Venclyxto
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Venclyxto
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Venclyxto a na čo sa používa

Čo je Venclyxto

Venclyxto je liek na liečbu rakoviny, ktorý obsahuje liečivo venetoklax. Patrí do skupiny liekov nazývaných ako “BCL-2 inhibítory”.

Na čo sa Venclyxto používa

Venclyxto sa používa na liečbu dospelých s:

- chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). Venclyxto sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi alebo samostatne.
- akútnou myeloidnou leukémiou (AML). Venclyxto sa bude podávať v kombinácii s inými liekmi.

CLL je typ rakoviny, ktorá postihuje biele krvinky nazývané lymfocyty a lymfatické uzliny. Pri CLL sa lymfocyty príliš rýchlo množia a žijú príliš dlho, a preto je ich v krvi príliš veľa.

AML je typ rakoviny, ktorá postihuje biele krvinky nazývané myeloidné bunky. Pri AML sa myeloidné krvinky v kostnej dreni a krvi množia a rastú veľmi rýchlo, takže ich je v krvi príliš veľa a červených krviniek v krvi je málo.

Ako Venclyxto účinkuje

Venclyxto účinkuje tak, že blokuje proteín v tele, ktorý sa nazýva “BCL-2”. Tento proteín je prítomný vo veľkých množstvách v niektorých rakovinových bunkách a pomáha prežívať rakovinovým bunkám. Blokovanie tohto proteínu pomáha zabíjať rakovinové bunky a znižovať ich počet. Spomaľuje tiež zhoršovanie ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Venclyxto

Neužívajte Venclyxto:

- ak ste alergický na liečivo venetoklax alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte CLL a užívate ktorýkoľvek z nižšie uvedených liekov potom ako ste začali s liečbou alebo kým sa postupne zvyšuje dávka vášho lieku (zvyčajne v priebehu 5 týždňov). Je to preto, lebo môže dôjsť k závažným a život ohrozujúcim účinkom v prípade užívania Venclyxta spolu s týmito liekmi:
 - itraconazol, ketokonazol, posakonazol alebo vorikonazol na plesňové infekcie;
 - klaritromycín na bakteriálne infekcie;
 - ritonavir na HIV infekciu.

Keď sa vaša dávka Venclyxta zvýši na úroveň úplnej štandardnej dávky, overte si u svojho lekára, či môžete znova začať užívať tieto lieky.

- ak užívate rastlinný liek nazývaný ľubovník bodkovaný, ktorý sa používa na depresiu. Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým ako začnete užívať Venclyxto.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre o všetkých liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov vydávaných na lekárske predpis aj bez lekárskeho predpisu, vitamínov a rastlinných doplnkov. Môže byť nutné, aby váš lekár nariadil zastaviť užívanie určitých liekov, keď začnete užívať Venclyxto a v priebehu prvých dní alebo týždňov jeho užívania, keď sa vaša dávka zvyšuje na úplnú štandardnú dávku.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Venclyxto, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- máte akékoľvek problémy s obličkami, pretože to môže zvýšiť vaše riziko vedľajšieho účinku, ktorý sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru;
- máte problémy s pečťou, pretože to môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov. Váš lekár možno bude musieť znížiť vašu dávku Venclyxta;
- si myslíte, že máte nejakú infekciu, alebo ak ste mali dlhodobú alebo opakovanú infekciu;
- vás majú očkovať.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených prípadov, alebo ak si nie ste istý, predtým ako začnete užívať tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Syndróm z rozpadu nádoru

U niektorých ľudí sa môžu vyvinúť nezvyčajné hladiny niektorých látok (ako draslík a kyselina močová) v krvi v dôsledku rýchleho rozpadu nádorových buniek počas liečby. To môže spôsobiť zmeny vo funkcii obličiek, abnormálny srdcový tep alebo záchvaty. Tento stav sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru (TLS). Riziko TLS hrozí počas prvých dní alebo týždňov liečby Venclyxtom, keď zvyšujete svoju dávku.

Ak máte CLL

Na kontrolu TLS vám váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra budú robiť krvné testy.

Váš lekár vám pred začatím liečby Venclyxtom dá aj lieky, ktoré pomáhajú zabráňovať zhromažďovaniu kyseliny močovej vo vašom tele.

Pitie veľkého množstva vody, najmenej 1,5 až 2 litrov denne, pomáha odstraňovať produkty rozpadu rakovinových buniek z vášho tela močom a znižuje riziko vzniku TLS (pozri časť 3).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky TLS, ktoré sú uvedené v časti 4, okamžite sa obráťte na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Ak u vás hrozí riziko TLS, môžete byť liečený v nemocnici, aby vám mohli byť v prípade potreby podané tekutiny do žily, aby sa vám mohli častejšie robiť krvné testy a kontrolovať vedľajšie účinky. Tieto opatrenia sú na to, aby sa zistilo, či môžete bezpečne pokračovať v liečbe týmto liekom.

Ak máte AML

Môžete byť liečení v nemocnici a lekár alebo zdravotná sestra sa postarajú o dostatočný príjem vody/tekutín, podajú vám lieky, ktoré zabránia hromadeniu kyseliny močovej v tele, a urobia vám krvné testy pred zahájením užívania Venclxyta, pri zvyšovaní dávky a keď začnete užívať celú dávku.

Deti a dospelí

Deti a dospelí nesmú užívať Venclxyta. Je to preto, lebo tento liek nebol študovaný v týchto vekových skupinách.

Iné lieky a Venclxyta

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože tieto lieky zvyšujú alebo znižujú množstvo venetoklaxu vo vašej krvi:

- lieky na liečbu plesňových infekcií – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol alebo vorikonazol;
- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, nafcilín alebo rifampicín;
- lieky na prevenciu kŕčov alebo na liečbu epilepsie - karbamazepín, fenytoín;
- lieky na HIV infekciu – efavirenz, etravirín, ritonavir;
- lieky na liečbu zvýšeného krvného tlaku alebo angíny pectoris (srdcová angína) – diltiazem, verapamil;
- lieky na zníženie hladín cholesterolu v krvi - cholestyramín, kolestipol, kolesevelam;
- liek používaný na liečbu pľúcneho ochorenia nazývaného pľúcna arteriálna hypertenzia – bosentan;
- liek na liečbu spánkovej poruchy (narkolepsie) známy ako modafinil;
- rastlinný liek známy ako ľubovník bodkovaný.

Váš lekár môže zmeniť vašu dávku Venclxyta.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, pretože Venclxyta môže ovplyvniť ich účinok:

- lieky na prevenciu tvorby krvných zrazenín, warfarín, dabigatran;
- liek používaný na liečbu srdcových problémov známy ako digoxín;
- liek na rakovinu známy ako everolimus;
- liek používaný na prevenciu odmietnutia orgánu známy ako sirolimus;
- lieky na zníženie hladín cholesterolu v krvi známe ako statíny.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi a lekárnikovi. To zahŕňa aj lieky vydávané bez lekárskeho predpisu, rastlinné lieky a doplnky. Je to z dôvodu, že Venclxyta môže mať vplyv na to, akým spôsobom iné lieky fungujú. Niektoré iné lieky tiež môžu mať vplyv na spôsob účinkovania Venclxyta.

Venclxyta a jedlo a nápoje

Počas užívania Venclxyta nekonzumujte žiadne grapefruitové výrobky, plody citrónovníka horkého (často používaného v marmeládach) alebo egrešovca oblého (karamboly), pričom konzumácia zahŕňa ich jedenie, pitie vo forme štiav alebo užívanie doplnkov, ktoré ich môžu obsahovať. Dôvodom je, že tieto produkty môžu zvýšiť množstvo venetoklaxu vo vašej krvi.

Tehotenstvo

- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Venclyxto sa počas tehotenstva nemá užívať. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti venetoklaxu u tehotných žien.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby Venclyxtom a najmenej 30 dní po jej ukončení, aby zabránili otehotneniu. Ak užívate hormonálne antikoncepčné tablety alebo inú formu hormonálnej antikoncepcie, musíte používať aj bariérovú antikoncepčnú metódu (ako napríklad kondómy), pretože Venclyxto môže mať vplyv na účinok hormonálnych antikoncepčných tabletiiek alebo iných foriem hormonálnej antikoncepcie.
- Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Nie je známe, či liečivo Venclyxta neprechádza do materského mlieka.

Plodnosť

Na základe zistení u zvierat môže Venclyxto spôsobiť mužskú neplodnosť (nízky počet spermií alebo chýbanie spermií). To môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť splodiť dieťa. Pred začiatkom liečby Venclyxtom sa poraďte so svojim lekárom o možnosti uchovania spermií.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Potom ako užijete Venclyxto sa môžete cítiť unavený alebo pociťovať závraty, čo môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Venclyxto obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Venclyxto

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko Venclyxta užívať

Ak máte CLL

Počas 1. týždňa začnete s užívaním nízkej dávky Venclyxta. Váš lekár bude postupne zvyšovať dávku v priebehu nasledujúcich štyroch týždňov až na úplnú štandardnú dávku. Počas prvých 4 týždňov budete dostávať každý týždeň nové balenie.

- Začiatková dávka je 20 mg (dve 10 mg tablety) jedenkrát denne počas 7 dní.
- Dávka sa zvýši na 50 mg (jedna 50 mg tableta) jedenkrát denne počas 7 dní.
- Dávka sa zvýši na 100 mg (jedna 100 mg tableta) jedenkrát denne počas 7 dní.
- Dávka sa zvýši na 200 mg (dve 100 mg tablety) jedenkrát denne počas 7 dní.
- Dávka sa zvýši na 400 mg (štyri 100 mg tablety) jedenkrát denne počas 7 dní.
 - V prípade liečby samotným Venclyxtom budete pokračovať v užívaní dennej dávky 400 mg, čo je štandardná dávka, tak dlho ako to bude potrebné.
 - V prípade liečby Venclyxtom v kombinácii s rituximabom budete dostávať dennú dávku 400 mg po dobu 24 mesiacov.
 - V prípade liečby Venclyxtom v kombinácii s obinutuzumabom budete dostávať dennú dávku 400 mg približne po dobu 10 mesiacov.

Môže byť potrebné upraviť vašu dávku z dôvodu vedľajších účinkov. Váš lekár vám odporučí dávku, ktorá je pre vás vhodná.

Ak máte AML

Liečbu zahájite užívaním nízkej dávky Venclyxta. Lekár vám bude postupne dávku zvyšovať každý deň počas prvých 3 dní. Po 3 dňoch užíjete celú štandardnú dávku. Dávka (tablety) sa užíva jedenkrát denne.

Dávky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke

Deň	Denná dávka Venclyxta
1	100 mg (jedna 100 mg tableta)
2	200 mg (dve 100 mg tablety)
3 a ďalej	400 mg (štyri 100 mg tablety)

Lekár vám bude podávať Venclyxto v kombinácii s iným liekom (azacitidín alebo decitabín). Venclyxto budete užívať v plnej dávke dovtedy, pokiaľ sa vaša AML nezhorší alebo nebudete môcť Venclyxto užívať, pretože vám bude spôsobovať závažné vedľajšie účinky.

Ako užívať Venclyxto

- Tablety užívajte s jedlom, približne v rovnakom čase každý deň.
- Tablety prehltajte celé a zapite pohárom vody.
- Tablety nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte.
- Počas prvých dní alebo týždňov liečby, keď zvyšujete dávku, máte tablety užívať ráno, aby ste sa v prípade potreby mohli ľahšie dostaviť na krvné testy.

Ak ste po užití Venclyxta vracali, v ten deň neužite žiadnu ďalšiu dávku. Nasledujúcu dávku užite nasledujúci deň vo zvyčajnom čase. Ak máte problémy s užívaním tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára.

Pite veľa vody

Ak máte CLL

Je veľmi dôležité, aby ste počas prvých 5 týždňov liečby Venclyxtom pili veľa vody. Pomôže to odstraňovaniu produktov rozkladu rakovinových buniek z vášho tela močom.

Dva dni pred začiatkom užívania Venclyxta musíte začať piť najmenej 1,5 až 2 litre vody denne. Do tohto množstva môžete tiež započítať nealkoholické a bezkofeínové nápoje, ale musíte vylúčiť šťavy z grapefruitu, plodov citrónovníka horkého alebo plodov egrešovca oblého (karamboly). Aj v deň, keď dostanete prvú dávku Venclyxta, musíte pokračovať v pití najmenej 1,5 až 2 litrov vody za deň. Rovnaké množstvo vody (najmenej 1,5 až 2 litre denne) pite aj dva dni predtým ako sa má zvýšiť vaša dávka lieku a aj v ten deň, keď sa dávka lieku zvyšuje.

Ak si váš lekár myslí, že u vás hrozí riziko TLS, môžete byť liečený v nemocnici, aby vám v prípade potreby mohli byť navyše podané tekutiny do žily, aby sa vám mohli častejšie robiť krvné testy a kontrolovať vedľajšie účinky. Tieto opatrenia sú na to, aby sa zistilo, či môžete bezpečne pokračovať v liečbe týmto liekom.

Ak máte AML

Pri užívaní Venclyxta je veľmi dôležité piť veľa vody, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Pitie vody pomôže odstrániť produkty rozkladu rakovinových buniek z krvi močom. Ak ste v nemocnici, lekár alebo zdravotná sestra vám v prípade potreby podajú tekutiny do žily, aby sa zabezpečilo, že budete dostatočne hydratovaný.

Ak užíjete viac Venclyxta ako máte

Ak užíjete viac Venclyxta ako máte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře a choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou tablety a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užít Venclyxto

- Keď od času, kedy zvyčajne užívate svoju dávku, ubehlo menej ako 8 hodín, užite svoju dávku hneď ako je to možné.
- Keď od času, kedy zvyčajne užívate svoju dávku, ubehlo viac ako 8 hodín, v daný deň už žiadnu dávku neužívajte. Na nasledujúci deň sa vráťte k svojej normálnej dávkovacej schéme.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Neprestaňte užívať Venclyxto

Neprestaňte užívať tento liek, kým vám to neodporučí váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu objaviť nasledovné závažné vedľajšie účinky:

Syndróm z rozpadu nádoru (časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

Prerušite užívanie Venclyxta a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov TLS:

- horúčka alebo triaška;
- nevoľnosť alebo vracanie;
- pocit zmätenosti;
- pocit dýchavičnosti;
- nepravidelný srdcový tep;
- tmavý alebo zakalený moč;
- pocit nezvyčajnej únavy;
- bolesti svalov alebo nepríjemný pocit v kĺboch;
- záchvaty alebo kŕče;
- bolesť brucha a nafúknutie brucha.

Nízky počet bielych krviniek (neutropénia) a infekcie (veľmi časté – môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

Váš lekár bude počas liečby Venclyxtom kontrolovať váš krvný obraz. Nízky počet bielych krviniek môže u vás zvýšiť riziko infekcie. Prejavy môžu zahŕňať horúčku, triašku, pocit slabosti alebo zmätenosti, kašeľ, bolesť alebo pálenie pri močení. Niektoré infekcie ako je zápal pľúc alebo infekcia krvi (sepsa) môžu byť závažné a môžu spôsobiť smrť. Okamžite sa obráťte na svojho lekára, keď počas užívania tohto lieku spozorujete prejavy infekcie.

Ak zaznamenáte niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára:

Ak máte CLL

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- zápal pľúc
- infekcia horných dýchacích ciest – prejavy zahŕňajú nádchu, bolesť hrdla alebo kašeľ
- hnačka
- nevoľnosť a vracanie
- zápcha
- pocit únavy

Pri krvných testoch sa môže zistiť aj

- znížený počet červených krviniek
- znížený počet bielych krviniek nazývaných lymfocyty
- zvýšená hladina draslíka
- zvýšená hladina soli, nazývanej fosfát (elektrolyt), v tele

- znížená hladina vápnika

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- ťažká infekcia krvi (sepsa)
- infekcia močových ciest
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia)

Pri krvných testoch sa môže zistiť aj

- zvýšená hladina kreatinínu
- zvýšená hladina močoviny

Ak máte AML

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť (nauzea alebo vracanie)
- hnačka
- vrede v ústach
- pocit únavy alebo slabosti
- infekcia pľúc alebo krvi
- znížená chuť do jedla
- bolesť kĺbov
- závraty alebo mdloby
- bolesť hlavy
- dýchavičnosť
- krvácanie
- nízky krvný tlak
- infekcia močových ciest
- strata hmotnosti
- bolesť brucha

Pri krvných testoch sa môže zistiť aj

- nižší počet krvných doštičiek (trombocytopenia)
- nižší počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia)
- nižší počet červených krviniek (anémia)
- vyššia hladina celkového bilirubínu
- nízka hladina draslíka v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- žlčové kamene alebo infekcia žlčníka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Venclyxto

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Venclyxto obsahuje

Liečivo je venetoklax.

- Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg venetoklaxu.
- Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg venetoklaxu.
- Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg venetoklaxu.

Ďalšie zložky sú:

- V jadre tablety: kopovidón (K 28), polysorbát 80 (E433), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý (E341 (ii)), stearyl-fumarát sodný.

Vo filmovom obale:

- Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety: žltý oxid železitý (E172), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastenec (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety: žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastenec (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety: žltý oxid železitý (E172), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastenec (E553b).

Ako vyzerá Venclyxto a obsah balenia

Venclyxto 10 mg filmom obalená tableta je svetložltá, okrúhla tableta s priemerom 6 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej číslo "10".

Venclyxto 50 mg filmom obalená tableta je béžová podlhovastá tableta s dĺžkou 14 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej číslo "50".

Venclyxto 100 mg filmom obalená tableta je svetložltá, podlhovastá tableta s dĺžkou 17,2 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené písmeno "V" a na druhej číslo "100".

Tablety Venclyxto sa dodávajú v blisteroch, ktoré sú zabalené v škatuľkách nasledovným spôsobom:

Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety:

- 10 tabliet (5 blisterov, z ktorých každý obsahuje 2 tablety);
- 14 tabliet (7 blisterov, z ktorých každý obsahuje 2 tablety).

Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety:

- 5 tabliet (5 blisterov, z ktorých každý obsahuje 1 tabletu);
- 7 tabliet (7 blisterov, z ktorých každý obsahuje 1 tabletu).

Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety:

- 7 tabliet (7 blisterov, z ktorých každý obsahuje 1 tabletu);
- 14 tabliet (7 blisterov, z ktorých každý obsahuje 2 tablety);
- 112 (4 x 28) tabliet (štyri škatuľky so 7 blisterami, z ktorých každý obsahuje 4 tablety).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД

Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočúť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačенú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.