

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

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

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Venclyxto 10 mg filmtabletta  
10 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 50 mg filmtabletta  
50 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
100 mg venetoklax filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

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

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

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Venclyxto rituximabbal kombinálva olyan krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.

A Venclyxto monoterápiaként javallott CLL kezelésére:

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

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A venetoklax-kezelést az onkológiai gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elindítania és felügyelnie.

### Adagolás

#### *A dózisztitrálás ütemezése*

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

1. táblázat: A dózisznövelés ütemezése

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

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

#### Rituximabbal kombinációban alkalmazott venetoklax adagja a dózisztitrálást követően

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

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

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

#### Monoterápiában alkalmazott venetoklax adagja a dózisztitrálást követően

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

#### A tumorlízis szindróma (TLS) megelőzése

A venetoklax a tumor méretének gyors csökkenését okozhatja, így a kezdeti 5 hetes dózisztitrálás időszakában fennáll a tumorlízis szindróma veszélye. Az elektrolitszintek tumorlízis szindrómának megfelelő, azonnali kezelést igénylő változásai korán, a venetoklax első adagját és minden egyes dózisznövelést követően már 6-8 óra elteltével kialakulhatnak.

A tumorlízis szindróma veszélye több tényező, pl. a komorbiditások miatt is folyamatosan fennáll. Nagyobb tumortömeg (pl.  $\geq 5$  cm átmérőjűnél nagyobb nyirokcsomó vagy magas abszolút limfocitaszám [ $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ ]) mellett a betegnek nagyobb a tumorlízis szindróma veszélye a venetoklax-kezelés megkezdésekor. A csökkent veseműködés (kreatinin clearance [ $CrCl$ ]  $< 80$  ml/perc) tovább fokozza a kockázatot. A kockázat a venetoklax-kezelés eredményeként bekövetkező tumortömeg-csökkenéssel párhuzamosan mérséklődhet (lásd 4.4 pont).

A venetoklax-kezelés megkezdése előtt minden betegnek el kell végezni a tumor-terhelés értékelését, többek között radiológiai vizsgálatokkal (pl. CT). Értékelni kell a vérkémiail paramétereket (kálium, húgysav, foszfor, kalcium és kreatinin), és a fennálló eltéréseket korrigálni kell. Követni kell az alábbiakban felsorolt profilaktikus intézkedéseket. Az általános kockázat fokozódásával mélyrehatóbb intézkedéseket kell foganatosítani.

### *Hidrálás*

A tumorlízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében a betegeket megfelelően kell hidrálni a dózistitrálás időszakában. A betegeket utasítani kell bőséges napi vízmennyiség fogyasztására a dózistitrálás időszakában, kezdve az első adag előtt 2 nappal. A betegek figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy naponta 1,5-2 liter vizet fogyasszanak már 2 nappal az adagolás megkezdése előtt, az első adag napján, majd minden következő dózisznövelés idején. Intravénás folyadékpótlást kell biztosítani a tumorlízis szindróma általános kockázata esetén, illetve azoknál, akiknél nem biztosítható megfelelő szintű, szájon át történő hidrálás.

### *Anti-hyperurikaemiás szerek*

Magas húgysavszintű betegeknél, vagy akiknél fennáll a tumorlízis szindróma kockázata, anti-hyperurikaemiás szerek alkalmazása szükséges a venetoklax-kezelés megkezdése előtt 2-3 nappal, ami a titrálás időszakában folytatható.

### *Laboratóriumi vizsgálatok*

Az adagolás megkezdése előtt: minden betegnél vérkémiiai laborvizsgálatot kell végezni az első adag alkalmazása előtt a vesefunkció értékelése és a fennálló eltérések korrekciója érdekében. A titrálás időszakában minden egyes soron következő dóziszemelés előtt ismételtén értékelni kell a vérképet.

Az adagolás megkezdése után: azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a tumorlízis szindróma kockázata, a laboratóriumi paramétereket a venetoklax első adagjának alkalmazása után 6-8 órával, és 24 órával monitorozni kell. Az elektrolitszintek eltéréseit azonnal korrigálni kell. A 24 órás laboratóriumi eredmények értékeléséig nem szabad beadni a venetoklax következő adagját. Ugyanezt a monitorozási ütemezést kell követni az 50 mg-os adag alkalmazásának kezdetekor, és később minden egyes dózisznöveléskor azoknál a betegeknél, akiknél továbbra is fennáll a kockázat.

### *Hospitalizáció*

A kezelőorvos értékelése alapján néhány betegnél, különösen a tumorlízis szindróma nagyobb kockázatának kitéteknel, az intenzívebb profilaxis és az első 24 órás monitorozás érdekében szükség lehet kórházi elhelyezésre az első adag venetoklax alkalmazásának napján (lásd 4.8 pont). A kockázat újraértékelése alapján a következő dózisznövelések alkalmával is mérlegelhető a hospitalizáció.

### *Dózismódosítások a tumorlízis szindróma miatt*

Ha egy beteg laboratóriumi eredményeiben tumorlízis szindrómára utaló változások tapasztalhatók, akkor a venetoklax következő napi adagját nem szabad alkalmazni. Ha az utolsó dózist követő 24-48 órában helyreállnak a laboratóriumi paraméterek, akkor a venetoklax-kezelés változatlan adaggal folytatható. Klinikai tumorlízis szindróma vagy olyan vérkép változások esetén, amelyek rendezéséhez több mint 48 órára van szükség, a kezelést csökkentett adaggal kell folytatni (lásd 2. táblázat). Tumorlízis szindróma miatt megszakított Venclyxto-kezelés folytatásakor a tumorlízis szindróma megelőzése érdekében követni kell a „A tumorlízis szindróma megelőzése” résznél felsorolt utasításokat.

### *Dózismódosítások egyéb toxicitások miatt*

A Venclyxto-kezelést fel kell függeszteni bármely 3-as vagy 4-es súlyossági fokú nem-hematológiai toxicitás, fertőzéssel vagy lázzal társuló 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropenia, illetve 4-es súlyossági fokú hematológiai toxicitás esetén, kivéve, ha lymphopeniáról van szó. Amikor a toxicitás 1-es súlyossági fokúra enyhül, illetve visszatér a kiindulási értékre (helyreáll), a venetoklax-kezelés változatlan dózissal újakezdhető. Amennyiben a toxicitás újra előfordul, és minden további ismétlődés esetén a 2. táblázatban szereplő dóziscsökkentésre vonatkozó útmutatás irányadó a venetoklax-kezelés helyreállást követő folytatásakor. Az orvos nagyobb mértékű dóziscsökkentés mellett is dönthet. Azoknál a betegeknél, akiknél több mint 2 hétig 100 mg alá kell csökkenteni az adagot, mérlegelni kell a venetoklax-kezelés megszakítását.

2. táblázat: Dózismódosítás tumorlízis szindróma és egyéb toxicitások esetén

A kezelés megszakításakor alkalmazott dózis (mg)	Adagolás újratekérésekor alkalmazandó dózis (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> A módosított adagot 1 hétig kell alkalmazni a dózis növelése előtt.	

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

#### Dózismódosítás CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

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

#### *Kezelés kezdete és dózisztitrálás időszaka*

A venetoklax egyidejű alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

A venetoklax egyidejű alkalmazását közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában kerülni kell. Ilyen esetekben megfontolandó alternatív terápia alkalmazása. Amennyiben szükséges közepesen erős CYP3A-inhibitor alkalmazni, a venetoklax kezdő adagját és títrelési dózisait legalább 50%-kal csökkenteni kell. Ezeknél a betegeknél szorosabban kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### *A dózisztitrálás befejezése után*

Azoknál a betegeknél, akik állandó napi adagban kapják a Venclyxto-t, a venetoklax adagját 50%-kal kell csökkenteni, ha közepesen erős, és 75%-kal kell csökkenteni, ha erős CYP3A-inhibitorokkal együtt alkalmazzák. A betegeknél szorosabban kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket, és az adag további módosítására is szükség lehet. A venetoklaxnak a CYP3A-inhibitor alkalmazásának kezdete előtt alkalmazott dózisát az inhibitor adagolásának leállítását után 2-3 nappal kell visszaállítani (lásd 4.4 és a 4.5 pont).

#### Kihagyott adag

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

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

## Speciális betegcsoportok

### *Idősek*

Idős betegeknél ( $\geq 65$  év) nincs szükség speciális dózismódosításra (lásd 5.1 pont).

### *Vesekárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/perc és  $< 90$  ml/perc) (lásd 5.2 pont). A csökkent vesefunkciójú ( $\text{CrCl} < 80$  ml/perc) betegeknél az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás időszakában intenzívebb profilaxis és monitorozás válhat szükségessé a tumorlízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében (lásd fent „A tumorlízis szindróma megelőzése”). A súlyos vesekárosodásban szenvedő ( $\text{CrCl} < 30$  ml/perc) vagy dializált betegeknél a biztonságosságot nem igazolták, így nem állapították meg ezen betegeknél a javasolt adagot sem. A venetoklaxot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha az előnyök felülműlják a kockázatokat, illetve a beteget a tumorlízis szindróma fokozott kockázata miatt szorosan monitorozni kell a toxicitásra utaló jelek felismerése érdekében (lásd 4.4 pont).

### *Májkárosodás*

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

A készítmény alkalmazásának biztonságosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták. A venetoklax alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt.

### *Gyermekek és serdülők*

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

## Az alkalmazás módja

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

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

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

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

Erős CYP3A inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Közönséges orbáncfű tartalmú készítmények egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Tumorlízis szindróma

Korábban már kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, nagy tumortömegű betegeknél a venetoklax-kezelés során előfordult tumorlízis szindróma, köztük halálos kimenetelű esetek is.

A venetoklax a tumortömeg gyors csökkenését okozhatja, így a kezdeti 5 hetes dózisztitrálás időszakában fennáll a tumorlízis szindróma veszélye. Az elektrolitszintek tumorlízis szindrómának megfelelő, azonnali kezelést igénylő változásai korán, a venetoklax első adagját és minden egyes dózisznövelést követően már 6-8 óra elteltével kialakulhatnak.

A tumorlízis szindróma veszélye több tényező, többek között a komorbiditások miatt is folyamatosan fennáll. Nagyobb tumortömeg (pl.  $\geq 5$  cm átmérőjű nyirokcsomó, vagy magas abszolút limfocitaszám [ $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ ]) mellett a betegeknél nagyobb a tumorlízis szindróma veszélye a venetoklax-kezelés kezdetén. A csökkent veseműködés ( $CrCl < 80$  ml/perc) tovább fokozza a kockázatot. A betegeknél fel kell mérni a kockázatot és megfelelő tumorlízis szindróma profilaxist kell alkalmazni, beleértve a hidrálást és az antihyperurikaemiás kezelést. Monitorozni kell a vérkémiail paramétereket és az eltéréseket azonnal kezelni kell. Az adagolást szükség esetén fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont). Az általános kockázat fokozódásával intenzívebb intézkedéseket (intravénás folyadékpótlás, gyakori intervallumú monitorozás, hospitalizáció) kell foganatosítani. Követni kell a „A tumorlízis szindróma megelőzése” c. részben található utasításokat (4.2 pont).

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

### Neutropenia

A venetoklax-kezelésben részesülő betegeknél 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropeniát jelentettek a rituximabbal kombinációban végzett klinikai vizsgálatban (GO28667/MURANO) és a monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A kezelés során mindvégig ellenőrizni kell a teljes vérképet. Súlyos neutropeniában szenvedő betegeknél javasolt az adagolás felfüggesztése vagy a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Súlyos fertőzésekről számoltak be, beleértve a halálos kimenetelű sepsist is. Bármely fertőzésre utaló jel észlelésekor mérlegelni kell szupportív intézkedések, pl. antimikrobiális szerek bevezetését.

### Immunizálás

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

### CYP3A-induktorok

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

### Fogamzóképes nők

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

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A venetoklaxot elsősorban a CYP3A metabolizálja.

### Hatóanyagok, melyek a venetoklax plazmakoncentrációját módosíthatják

#### CYP3A-inhibitorok

400 mg napi egyszer alkalmazott ketokonazol, egy erős CYP3A-, P-gp- és BCRP-inhibitor egyidejű alkalmazása 7 napon keresztül 11, korábban non-Hodgkin lymphoma miatt már kezelt betegnél 2,3-szeresével növelte a venetoklax  $C_{max}$ -értékét és 6,4-szeresével az  $AUC_{\infty}$ -értékét. 50 mg napi egyszer alkalmazott ritonavir, egy erős CYP3A- és P-gp-inhibitor egyidejű alkalmazása 14 napig 6 egészséges alannál 2,4-szeresével növelte a venetoklax  $C_{max}$ -értékét és 7,9-szeresével az  $AUC$ -értékét. A venetoklax egyidejű alkalmazása egyéb erős CYP3A4-inhibitorokkal előreláthatóan a venetoklax  $AUC$ -értékét átlagosan 5,8-7,8-szeresével növeli.

A venetoklax egyidejű alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin, ritonavir) a kezelés megkezdésekor és a dózisztitrálás időszakában a tumorlízis szindróma fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A venetoklax egyidejű alkalmazását közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ciprofloxacín, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) a kezelés kezdetén és a dózisztitrálás időszakában kerülni kell. Megfontolandó alternatív kezelés alkalmazása. Amennyiben szükséges a közepesen erős CYP3A-inhibitor alkalmazása, a venetoklax kezdő adagját és a titrálási dózisokat (lásd 4.2 pont) legalább 50%-kal csökkenteni kell. A betegeknél szorosabban kell monitorozni a tumorlízis szindrómára utaló jeleket és tüneteket.

Azoknál a betegeknél, akiknél befejeződött a dózisztitrálás és állandó napi dózisban kapják a venetoklaxot, a venetoklax adagját 50%-kal kell csökkenteni, ha közepesen erős, és 75%-kal, ha erős CYP3A-inhibitorokkal együtt alkalmazzák. A betegeknél szorosabban kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket, és az adag további módosítása szükséges lehet. A venetoklaxnak a CYP3A-inhibitor alkalmazásának kezdete előtt adagolt dózisát az inhibitor adagolásának leállítása után 2-3 nappal kell visszaállítani (lásd 4.2 pont).

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

#### P-gp- és BCRP-inhibitorok

A venetoklax a P-gp és a BCRP szubsztrátja. 600 mg egyszeri dózisban alkalmazott rifampin, egy P-gp-inhibitor egyidejű alkalmazása 11 egészséges alannál 106%-kal növelte a venetoklax  $C_{max}$ -értékét és 78%-kal az  $AUC_{\infty}$ -értékét. A venetoklax és P-gp- vagy BCRP-inhibitorok együttadását a kezelés megkezdésekor és a dózisztitrálás időszakában kerülni kell, amennyiben P-gp- és BCRP-inhibitor alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.4 pont).

#### CYP3A-induktorok

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

#### Azitromicin

Egy 12 egészséges vizsgálati alannal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban az első napon adott 500 mg azitromicint követően napi egyszeri 250 mg azitromicin együttadása 4 napig 25%-kal



csökkentette a venetoklax  $C_{\max}$ -értékét, és 35%-kal az  $AUC_{\infty}$ -értékét. Az azitromicin rövid távú alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra a venetoklaxszal történő egyidejű alkalmazás esetén.

#### Gyomorsavcsökkentő szerek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a gyomorsavcsökkentő szerek (pl. protonpumpa-gátlók, H<sub>2</sub>-receptor antagonisták, antacidumok) nem befolyásolják a venetoklax biohasznosulását.

#### Epesavkötők

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

#### Szerek, amelyeknek a plazmakoncentrációját a venetoklax megváltoztathatja

##### Warfarin

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

##### A P-gp, BCRP és OATP1B1 szubsztrátjai

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

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

Egy sztatin (OATP1B1-szubsztrát) venetoklaxszal való egyidejű alkalmazása esetén a sztattinnal összefüggő toxicitás szoros monitorozása javasolt.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

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

### Terhesség

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

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

## Szoptatás

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

A szoptatott gyermekre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

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

## Termékenység

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

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

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

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A Venclyxto összesített biztonságossági profilja 490, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő beteg adatain alapul, akiket klinikai vizsgálatokban venetoklax és rituximab kombinációval vagy venetoklax monoterápiával kezeltek. A biztonságossági analízis során egy fázis III (MURANO), két fázis II (M13-982 és M14-032) és egy fázis I (M12-175) vizsgálatban részt vevő betegek adatait elemezték. A MURANO egy randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálat volt, melyben 194, korábban már CLL-terápiában részesült beteg kapott venetoklaxot rituximabbal kombinálva. A fázis II és fázis I vizsgálatokban 296, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, korábban már kezelt beteg részesült venetoklax monoterápiában, köztük 188 17p deléció hordozó beteg és 92 olyan beteg, akinél nem volt sikeres a megelőző B-sejt receptor jelút gátlás (lásd 5.1 pont).

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

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

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Venclyxto alkalmazása során jelentett mellékhatások gyakoriságát a 3. táblázat összesíti. A mellékhatások listája az alábbiakban található a MeDRA szerinti szervrendszer és gyakorisági kategóriákra bontva. A gyakoriság meghatározás szerint lehet nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

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

Szervrendszerek szerinti osztályozás	Gyakoriság (minden kategória) <sup>a</sup>	Mellékhatás	Súlyossági fok >3 <sup>a</sup>
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés	
	Gyakori	Sepsis Pneumonia Húgyúti fertőzés	Sepsis Pneumonia Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia Anaemia	Neutropenia Anaemia
	Gyakori	Lázás neutropenia Lymphopenia	Lázás neutropenia Lymphopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperphosphataemia	
	Gyakori	Tumorlízis szindróma Hyperkalaemia Hyperuricaemia Hypocalcaemia	Tumorlízis szindróma Hyperkalaemia Hypophosphataemia Hypocalcaemia
	Nem gyakori		Hyperuricaemia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés Hányás Émelygés Székrekedés	
	Gyakori		Hasmenés Hányás Émelygés
	Nem gyakori		Székrekedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság	
	Gyakori		Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett vér kreatininszint	
	Nem gyakori		Emelkedett kreatininszint a vérben

<sup>a</sup> Kizárólag a klinikai vizsgálatok során észlelt legnagyobb gyakoriság került jelentésre (a MURANO, az M13-982, az M14-032 és az M12-175 vizsgálatok alapján).

A kezelés felfüggesztése és dóziscsökkentés mellékhatások miatt

A MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 16%-ánál szakították meg a kezelést mellékhatások miatt. A venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a betegek 9%-ánál szakították meg a kezelést mellékhatások miatt.

A MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 15%-ánál, a venetoklax monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban a betegek 12%-ánál kellett csökkenteni az adagokat mellékhatások miatt.

A MURANO vizsgálatban a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegek 71%-ánál kellett felfüggeszteni az adagolást mellékhatások miatt. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia (43%) volt.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### Tumorlízis szindróma

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

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

Annál a 122, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegnél, akiknél a kezelést napi 20 mg adaggal kezdték, és 5 hét alatt napi 400 mg-ra emelték az M13-982 és az M14-032 vizsgálatban, a tumorlízis szindróma aránya 3% volt. Mindegyik eset laboratóriumi tumorlízis szindróma volt (olyan laboratóriumi eltérések, melyek esetében 24 órán belül történő mérésekkel az alábbi kritériumok közül legalább kettő teljesült: kálium:  $>6$  mmol/l, húgysav:  $>476$   $\mu$ mol/l, kalcium:  $<1,75$  mmol/l vagy foszfor:  $>1,5$  mmol/l; vagy tumorlízis szindróma eseményként jelentett eltérés), és olyan betegeknél fordultak elő, akiknek  $\geq 5$  cm méretű nyirokcsomója, és  $\geq 25 \times 10^9/l$  ALC-értékük volt. Klinikai következményekkel pl. akut veseelégtelenséggel, szívritmuszavarral vagy hirtelen halállal és/vagy a görcsrohammal járó tumorlízis szindrómát ezeknél a betegeknél nem figyeltek meg. Minden beteg esetében a CrCl  $\geq 50$  ml/perc volt.

A nyílt elrendezésű, randomizált fázis III (MURANO) vizsgálatban a TLS incidenciája 3% (6/194) volt a venetoklax és rituximab kombinációjával kezelt betegeknél. Miután a 389 betegből 77-et már bevontak a vizsgálatba, módosították a protokollt, hogy az tartalmazza a jelenlegi, az „Adagolás” résznél leírt TLS profilaxist és monitorozási intézkedéseket (lásd 4.2 pont). Minden TLS-esemény a venetoklax dózistitrálási időszaka alatt történt és két napon belül megszűnt. Mind a hat betegnél be tudták fejezni a dózistitrálást, és elérték az ajánlott napi 400 mg venetoklax adagot. Nem figyeltek meg klinikai TLS-t azoknál a betegeknél, akik követték a jelenleg alkalmazott 5 hetes dózistitrálási ütemezést és TLS profilaxist, illetve monitorozási intézkedéseket (lásd 4.2 pont). A TLS-sel összefüggő laboratóriumi értékek eltérései közül  $\geq 3$  súlyossági fokú volt a hyperkalaemia (1%), a hyperphosphataemia (1%) és a hyperuricaemia (1%).

#### Neutropenia

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb antineopláziás szerek, ATC kód: L01XX52

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

##### Szív-elektrofiziológia

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

A Venclyxto és rituximab kombináció biztonságosságát és hatásosságát a bendamuszтин és rituximab (BR) kombinációval szemben egy randomizált (1:1), multicentrikus, nyílt elrendezésű fázis III vizsgálatban értékelték, korábban már kezelt CLL-es betegeknél. A Venclyxto és rituximab karon a betegek előbb megkapták a Venclyxto 5 hetes dózisztitrálási sémája szerinti adagokat, majd naponta egyszer 400 mg-ot kaptak a rituximab 1. ciklusának 1. napjától kezdve, 24 hónapon keresztül, amennyiben nem progrediált a betegség, illetve, ha nem fordult elő tolerálhatatlan toxicitás. A rituximabot az 5 hetes dózisztitrálási szakaszt követően az 1. ciklusban 375 mg/m<sup>2</sup>, a 2-6. ciklusban 500 mg/m<sup>2</sup> adagban adták. Minden ciklus 28 napos volt. A BR karra randomizált betegek a bendamuszтин 6 cikluson keresztül az 1. és a 2. napon 70 mg/m<sup>2</sup> adagban, a rituximabot pedig a fentiek szerint kapták.

A medián életkor 65 év volt (tartomány: 22-85); a betegek 74%-a férfi volt, és 97%-uk fehér bőrű volt. A diagnózis óta eltelt idő mediánja 6,7 év volt (tartomány: 0,3-29,5). A megelőző kezelések számának mediánja 1 volt (tartomány: 1-5 kezelés), ideértve az alkilálószerekkel (94%); anti-CD20 ellenanyagokkal (77%), B-sejt receptor jelút gátlóval (2%) és korábbi purin-analógokkal (81%),

beleértve 55% FCR-t) végzett kezeléseket. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 46,6%-ának volt egy vagy több  $\geq 5$  cm méretű nyirokcsomója, és a betegek 67,6%-ánál volt az ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . A betegek 26,9%-ánál 17p deléciót, 26,3%-ánál *TP53* mutációt, 36,5%-ánál 11q deléciót, és 68,3%-ánál nem mutált *IgHV* gént mutattak ki. Az elsődleges elemzés medián követési ideje 23,8 hónap volt (tartomány: 0-37,4 hónap).

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

A PFS-re vonatkozó hatásossági eredmények az előre meghatározott elsődleges interim analízis idején (adatzárás időpontja 2017. május 8.) a 4. táblázatban találhatók.

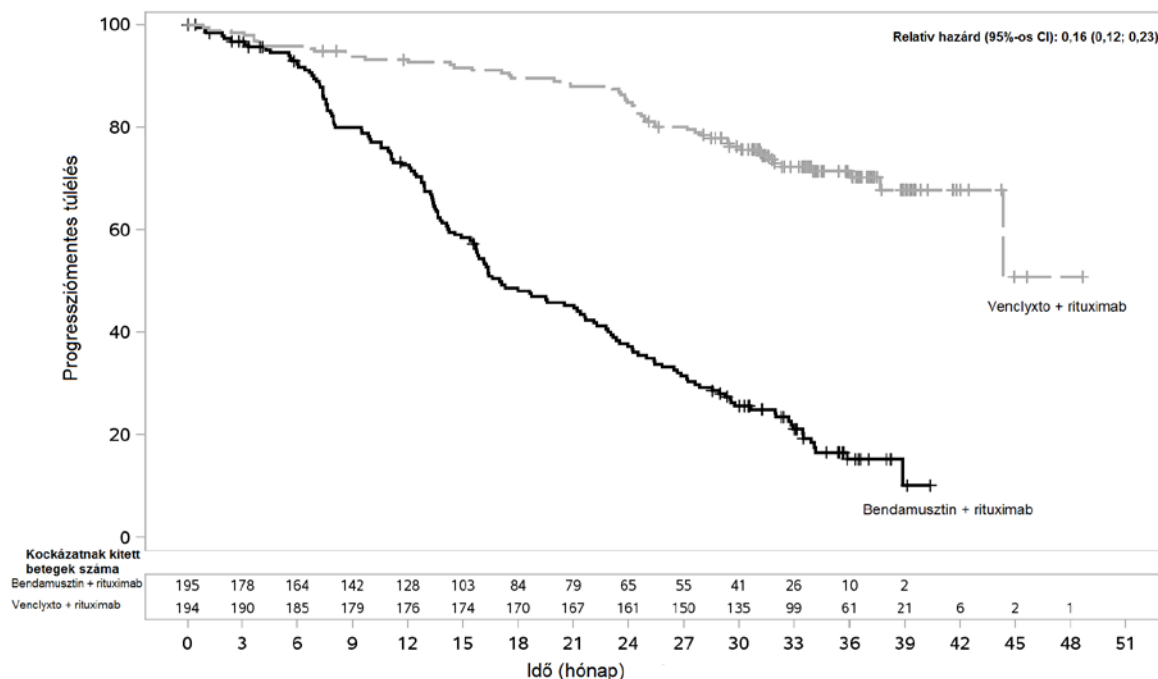
4. táblázat: Klinikai vizsgálóorvosok által értékelt progressziómentes túlélés korábban már kezelt CLL-es betegeknél a MURANO vizsgálatban

	venetoklax + rituximab N = 194	bendamusztin + rituximab N = 195
Események száma (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Betegség progressziója	21	98
Halál	11	16
Medián, hónap (95%-os CI)	NR	17 (15,5; 21,6)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,17 (0,11; 0,25)	
P-érték <sup>a</sup>	<0,0001	
12 hónapos becsült PFS (95%-os CI)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
24 hónapos becsült PFS (95%-os CI)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)
CI = konfidencia intervallum; NR = nem került elérésre		
<sup>a</sup> Stratifikált P-érték		

Az összes, kezelést már nem kapó beteg adatainak aktualizált elemzése alapján (adatzárás időpontja 2018. május 8., medián követési idő: 36 hónap) a venetoklax és rituximab karon a 36 hónapos becsült PFS 71,4% (95%-os CI: 64,8; 78,1), a bendamusztin és rituximab karon 15,2% (95%-os CI: 9,1; 21) volt. Az aktualizált hatásossági elemzésből származó, klinikai vizsgálóorvosok által értékelt PFS Kaplan-Meier görbéje az 1. ábrán látható.

A venetoklax és rituximab karon összesen 130 beteg fejezte be progresszió nélkül a két éves venetoklax-kezelést. A 130 betegből 92 jelent meg a kezelés utáni 6. hónapi kontrollon. A kezelést követő 6 hónapos becsült PFS 92% volt.

1. ábra: A klinikai vizsgálóorvosok által értékelt progressziómentes túlélésre (*intent-to-treat*, beválogatás szerinti betegcsoport) vonatkozó Kaplan-Meier görbe a MURANO vizsgálatban (adatzárás időpontja 2018. május 8.).



Az előre meghatározott elsődleges elemzés (adatzárás időpontja 2017. május 8.) hatásossági eredményeit egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee) is értékelte, és igazolta a progresszió vagy halál kockázatának statisztikailag szignifikáns, 81%-os csökkenését a venetoklax és rituximab kombinációval kezelt betegeknél (relatív hazard: 0,19 [95%-os CI: 0,13, 0,28];  $P < 0,0001$ ). Az előre meghatározott elsődleges elemzés további hatásossági eredményeit az 5. táblázat és a 2. és 3. ábra mutatja.

5. táblázat: A MURANO vizsgálat további hatásossági eredményei

Végpont	Klinikai vizsgálóorvosok értékelése		IRC értékelése	
	venetoklax + rituximab N = 194	bendamusztin + rituximab N = 195	venetoklax + rituximab N = 194	bendamusztin + rituximab N = 195
<b>Válaszarány</b>				
ORR, % (95%-os CI)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5 <sup>a</sup>	68,2 <sup>a</sup>
<b>MRD negativitás aránya a kombinációs kezelés végén<sup>b</sup></b>				
Perifériás vér, % (95%-os CI) <sup>c</sup>	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	NA	NA
Csontvelő, % (95%-os CI) <sup>d</sup>	15,5 (10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	NA	NA
<b>Teljes túlélés<sup>e</sup></b>				
Események száma (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Relatív hazard (95%-os CI)	0,48 (0,25; 0,90)			
<b>A következő, leukaemia elleni kezelésig eltelt idő</b>				
Események száma (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Medián, hónap (95%-os CI)	NR	26,4	NA	NA
Relatív hazard	0,19 (0,12; 0,31)		NA	

CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges csontvelői regenerációval; IRC = független értékelő bizottság; MRD = minimális reziduális betegség; nPR = nodális részleges remisszió; NA = nem áll rendelkezésre; NR = nem került előzésre; ORR = teljes válaszarány (CR + CRi + nPR + PR); PR = részleges remisszió.

<sup>a</sup>Az IRC által és a vizsgálóorvosok által értékelt CR arány közötti eltérést a CT-felvételeken látható reziduális adenopathia különböző értelmezése okozta. A venetoklax és rituximab karon 18, a bendamuszтин és rituximab karon 3 betegnél volt negatív az eredmény a csontvelő és <2 cm nyirokcsomók tekintetében.

<sup>b</sup>A minimális reziduális betegséget allél-specifikus oligonukleotid polimeráz láncreakcióval (ASO-PCR) és/vagy flow citometriával értékelték. A negatív státusz határa egy CLL sejt/10<sup>4</sup> leukocytá volt.

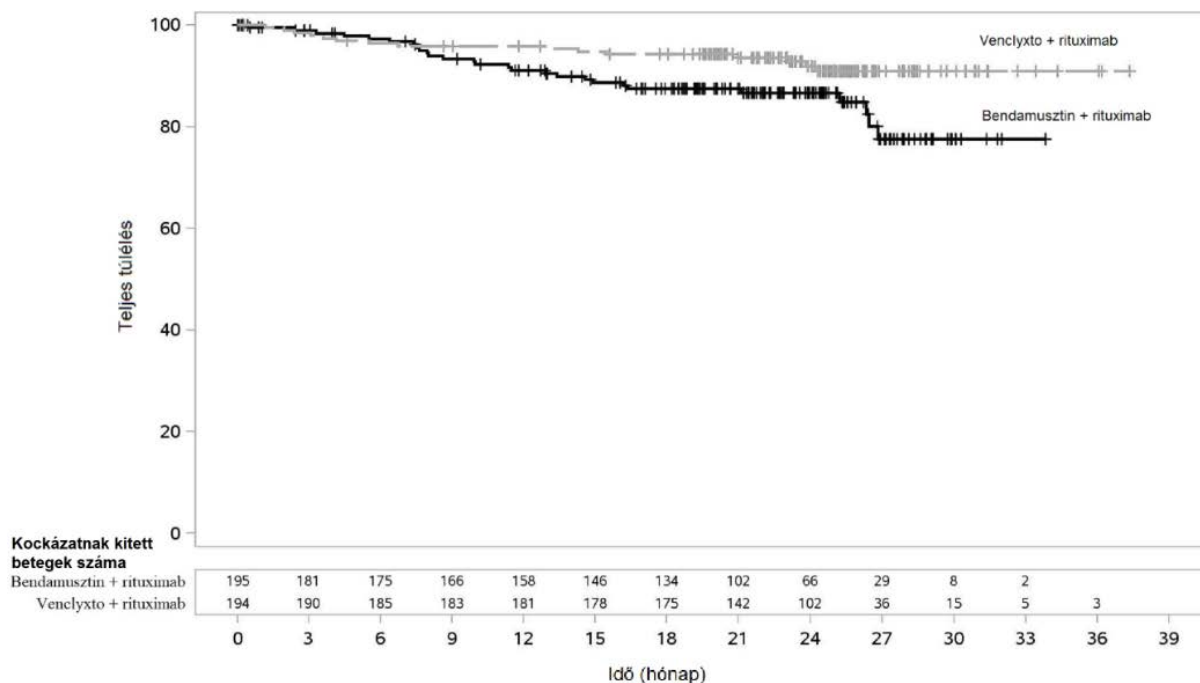
<sup>c</sup>Azok közül a betegek közül, akiknek perifériás vérből származó MRD assay eredményeik voltak, a venetoklax és rituximab karon a betegek 72,5%-a (121/167), a bendamuszтин és rituximab karon a betegek 20%-a (26/128) volt MRD negatív.

<sup>d</sup>Azok közül a betegek közül, akiknek csontvelőből származó MRD assay eredményeik voltak, a venetoklax és rituximab karon a betegek 76,9%-a (30/39), a bendamuszтин és rituximab karon a betegek 6,7%-a (2/30) volt MRD negatív

<sup>e</sup>A teljes túlélésre vonatkozó adatok még nem érettek.

A terápiás válasz időtartamának (DOR) mediánját a hozzávetőlegesen 23,8 hónapos medián követési idő alatt nem érték el.

2. ábra: A teljes túlélés (*intent-to-treat* = beválogatás szerinti betegcsoport) Kaplan-Meier görbéje a MURANO vizsgálatban

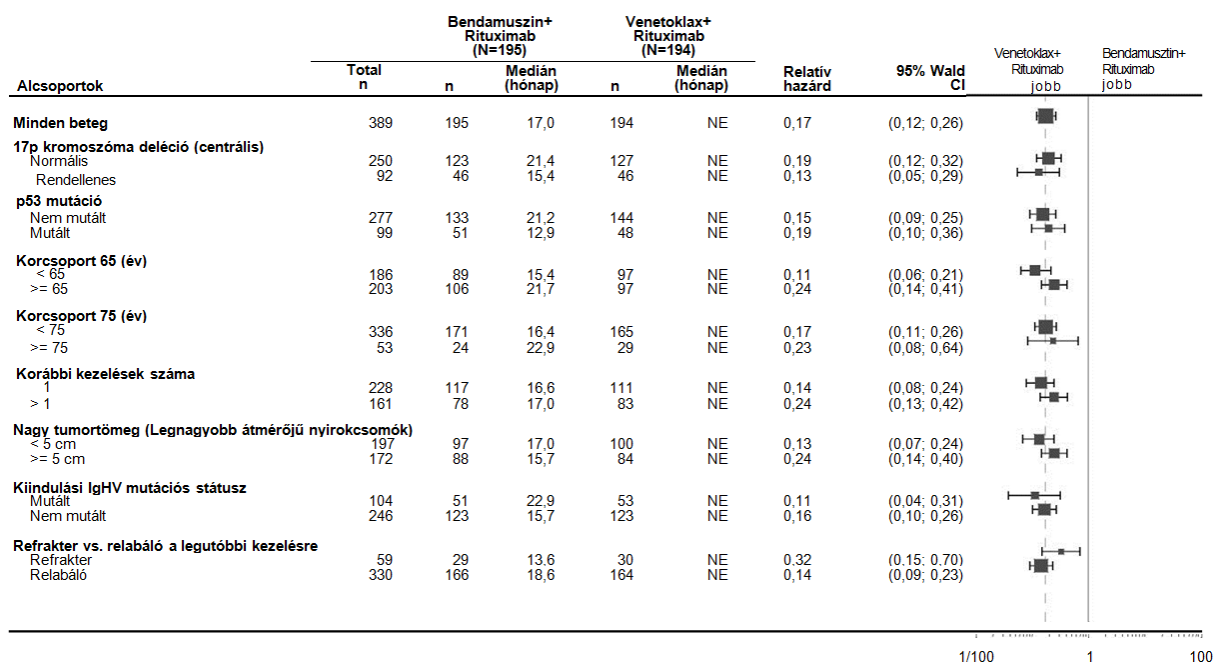


### Az alsocsoport elemzések eredményei

A kedvezőbb PFS eredmények, melyet a venetoklax és rituximab mutatott a bendamuszтин és rituximab kombinációval szemben, konzisztensen megjelentek az összes értékelt beteg-alcsoportban, beleértve a korcsoportokat (<65 év, ≥65 év és <75 év; ≥75 év), a megelőző kezelések számát (1, >1), a nagy tumortömeget járó betegségeket (<5 cm; ≥5 cm), a 17p deléció, 11q deléció, TP53 mutációt, IgHV mutációt, valamint a közvetlenül megelőző terápiára refrakter versus relabáló betegek eredményeit is (5. táblázat).



### 3. ábra: Progressziómentes túlélés (PFS) fasor ábrája a MURANO egyes alcsoportjaiban



17p deléció státuszát központi laboratóriumi teszteredmények alapján állapították meg.

A nem stratifikált relatív hazárd az X-tengelyen látható logaritmikus skálán.

NE = nem értékelhető

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

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

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes válaszarány (overall response rate, ORR) volt, melyet egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee), az NCI-WG IWCLL által revideált irányelvi (2008) szerint értékelt. A hatásossági eredményeket a 6. táblázat tartalmazza. A hatásossági adatok 107 betegre vonatkoznak, az adatgyűjtés 2015. április 30-i lezárásával. További 51 beteget vontak be a kiterjesztett biztonságossági kohorszba. 158 betegre vonatkozóan a később, 2016. június 10-én lezárt adatgyűjtésből származó - vizsgáló által értékelt - hatásossági adatok is bemutatásra kerülnek. A 158 betegnél a kezelési idő mediánja 17 hónap (tartomány: 0-34 hónap) volt.

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

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

A minimális reziduális betegséget (MRD) áramlász-citometria segítségével értékelték annál a 93 betegnél, aki a 158, venetoklaxszal kezelt beteg közül teljes remissziót (CR), teljes remissziót részleges csontvelő-felépüléssel (CRi), vagy részleges remissziót (PR) limitált maradványbetegséggel ért el. Az MRD negativitás definíciója a 0,0001 alatti arány volt (<1 krónikus lymphoid leukaemia sejt a mintában per 10<sup>4</sup> leukocytá). A betegek 27%-a (42/158) volt MRD negatív a perifériás vér vizsgálata alapján, ezen belül 16 betegnél a csontvelő is MRD negatívnak bizonyult.

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

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

Az adatgyűjtés lezárásakor (2017. július 26) 127 vizsgálatba bevont beteg részesült venetoklax-kezelésben. Közülük 91 beteget kezeltek korábban ibrutinibbel („A” kezelési kar), és 36 beteget idelaliszibbel („B” kezelési kar). Az életkor mediánja 66 év volt (tartomány: 28-85 év); a betegek 70%-a férfi, 92% kaukázusi volt. A diagnózis óta eltelt idő medián értéke 8,3 év volt (tartomány: 0,3-18,5 év; N=96). A kromoszóma rendellenességek a következők voltak: 11q deléció (34%, 43/127), 17p deléció (40%, 50/127), TP53 mutáció (38%, 26/127), és nem mutált IgHV (78%, 72/127). Kiinduláskor a betegek 41%-ának volt egy vagy több ≥5 cm méretű nyirokcsomója, és 31%-ánál volt az ALC-értéke ≥25 x 10<sup>9</sup>/l. A korábbi onkológiai kezeléseik számának mediánja az ibrutinibbel kezelt betegekénél 4 (tartomány: 1-15 kezelés), és az idelaliszibbel kezelt betegekénél 3 (tartomány: 1-11) volt. Összességében a betegek 65%-a kapott korábban nukleozid analógot, 86% rituximabot, 39% egyéb monoklonális antitestet és 72% alkilálószert (közülük 41% bendamustint). Az értékelés idején a venetoklax-kezelés időtartamának medián értéke 14,3 hónap volt (tartomány 0,1-31,4 hónap).

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

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

	„A” kezelési kar (sikertelen ibrutinib kezelés) (N=91)	„B” kezelési kar (sikertelen idelaliszib kezelés) (N=36)	Összesen (N=127)
ORR, % (95%-os CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95%-os CI)			
12 hónapos becslés	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24 hónapos becslés	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, hónapok, medián érték (95%-os CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95%-os CI)			
12 hónapos becslés	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, hónap, medián (tartomány)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p és/vagy deléció/ <i>TP53</i> mutáció státusz			
ORR, % (95%-os CI)			
Igen	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nem	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = konfidencia intervallum; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges csontvelő-felépüléssel, nPR = nodális PR; NR = nem került elérésre; ORR = teljes válaszarány; OS= teljes túlélés;PFS: progressziómentes túlélés; PR = részleges remisszió; TTR = az első válaszig eltelt idő.			

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

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

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

#### Idős betegek

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

Az 107 beteg közül, akiket az M13-982 vizsgálatban a hatásosság szempontjából értékelték, 57% volt 65 éves vagy idősebb. A 127 beteg közül, akiket az M14-032 vizsgálatban hatásosság szempontjából értékelték, 58% volt 65 éves vagy idősebb.

A 296 beteg közül, akiket a 3 nyílt monoterápiás elrendezésű vizsgálatban biztonságosság szempontjából értékelték, 57% volt 65 éves vagy idősebb.

A biztonságosság és hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget az idősebb és fiatalabb betegek között a venetoklax és rituximab kombinációt vizsgáló és a monoterápiás vizsgálatokban.

### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Többszörös orális alkalmazást követően a venetoklax maximális plazmakoncentrációja az adagolás után 5-8 óra múlva alakult ki. A venetoklax dinamikus egyensúlyi AUC-értéke arányosan emelkedett a 150-800 mg dózistartományban. Alacsony zsírtartalmú étrend mellett a venetoklax átlagos ( $\pm$  szórás) dinamikus egyensúlyi  $C_{max}$ -értéke  $2,1 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  volt, az  $AUC_{24}$ -értéke pedig  $32,8 \pm 16,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  volt napi egyszeri 400 mg dózis esetén.

### Az étkezés hatásai

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

### *In vitro* kölcsönhatás vizsgálatok

#### *Egyidejű alkalmazás CYP- és UGT-szubsztrátokkal*

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

#### *Egyidejű alkalmazás transzporter szubsztrátokkal/inhibitorokkal*

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

## Elimináció

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

## Speciális betegcsoportok

### Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, melyet 219 enyhe vesekárosodásban szenvedő (CrCl  $\geq$ 60 és <90 ml/perc), 86 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCl  $\geq$ 30 és <60 ml/perc), illetve 217 normál vesefunkciójú alany (CrCl  $\geq$ 90 ml/perc) bevonásával végeztek, megállapították, hogy a venetoklax expozíció az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál hasonló volt a normál vesefunkciójúak esetén kapott értékhez. A venetoklax farmakokinetikáját sem súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl <30 ml/perc), sem dializált betegeknek (lásd 4.2 pont) nem vizsgálták.

### Májkárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés 74 enyhe és 7 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteg, valamint 442 normál májfunkciójú alany adatainak értékelésével igazolta, hogy a venetoklax expozíció az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál hasonló a normál májfunkció mellett tapasztaltakhoz. Az enyhe májkárosodás definíciója vagy a normál összbilirubin és aszpartát transzamináz (AST) > a normálérték felső határánál (ULN) vagy az összbilirubin >1,0-1,5-szerese az ULN-értékének; a közepesen súlyos májkárosodás definíciója szerint az összbilirubin >1,5-3,0-szorosa az ULN-értékének; míg a súlyos májkárosodás definíciója szerint az összbilirubin >3,0 ULN. A venetoklax farmakokinetikáját vizsgálják súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

### Az életkor, a nem és a testsúly hatásai

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor, a nem és a testsúly nem befolyásolják a venetoklax clearance-ét.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

### Karcinogenitás/genotoxicitás

Nem végeztek a venetoklaxszal összefüggésben karcinogenitási vizsgálatokat.

A venetoklax nem volt genotoxikus hatású a bakteriális mutagenitási, az *in vitro* kromoszóma aberrációs és az *in vivo* egér micronucleus assay-k alapján. Az M27 metabolit vizsgálata a bakteriális

mutagenitási és a kromoszómális aberrációs assay-kben negatív eredményt mutatott genotoxicitás szempontjából.

### Reproduktív toxicitás

A hím és nőstény egereken végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatok nem mutattak ki a termékenységet befolyásoló hatásokat. Heréket érintő toxicitást (csírasejtvesztést) észleltek kutyáknál általános toxicitási vizsgálatokban, amikor az expozíció elérte a javasolt adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 0,5-18-szoros értékét. Ennek az eredménynek a reverzibilitását nem igazolták.

Egereken végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a venetoklax alkalmazását fokozott mértékű post-implantációs vetéléssel és csökkent magzati testsúllyal hozták összefüggésbe a javasolt adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 1,1-szeres értékénél. A venetoklax nyulaknál a javasolt adaghoz tartozó humán AUC-expozíció 0,1-szeres értékénél anyai toxicitást okozott, míg magzati toxicitást nem.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Venclyxto 10 mg filmtabletta

##### Tablettamag

Kopovidon K28

Vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551)

Poliszorbát 80 (E433)

Nátrium-sztearil-fumarát

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

##### Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)

Polivinil-alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

#### Venclyxto 50 mg filmtabletta

##### Tablettamag

Kopovidon K28

Vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551)

Poliszorbát 80 (E433)

Nátrium-sztearil-fumarát

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

##### Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

Polivinil-alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

## Venclyxto 100 mg filmtabletta

### Tablettamag

Kopovidon K28

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Poliszorbát 80 (E433)

Nátrium-sztearil-fumarát

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

### Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)

Polivinil-alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

### Venclyxto 10 mg filmtabletta

2 év.

### Venclyxto 50 mg filmtabletta

2 év.

### Venclyxto 100 mg filmtabletta

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási feltételeket nem igényel.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

### Venclyxto 10 mg tablettá

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

### Venclyxto 50 mg tablettá

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

### Venclyxto 100 mg tablettá

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 6.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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



## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

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

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (5 napi kiszerelés)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
10 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclyxto 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (7 napos csomag)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclyxto 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Venclyxto 10 mg filmtabletta  
venetoklax

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AbbVie (logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (5 napos csomag)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

5 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclyxto 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (7 napos csomag)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
7 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclxyto 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Venclyxto 50 mg filmtabletta  
venetoklax

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AbbVie (logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ (7 napos csomag)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
venetoklax

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
7 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclxyto 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁSON**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
venetoklax

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AbbVie (logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (7 napos csomag)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclyxto 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ – Gyűjtőcsomagolás (blue boxszal)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
venetoklax

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 (4 × 28) filmtabletta

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclyxto 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – gyűjtőcsomagolás (blue box nélkül)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Venclyxto 100 mg filmtabletta  
venetoklax

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg venetoklax filmtablettánként

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta  
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem forgalmazható

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

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1138/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

venclxyto 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

### A betegtájékoztató tartalma

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

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

##### Milyen típusú gyógyszer a Venclyxto?

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

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Venclyxto?

A Venclyxto krónikus limfoid leukémiában (CLL) szenvedő betegek kezelésére való, amikor a betegség visszatért vagy nem reagált más kezelésre.

A Venclyxto adható rituximabbal kombinációban vagy önmagában.

A krónikus limfoid leukémia a limfocitáknak nevezett fehérvérsejteket és a nyirokcsomókat érintő daganatos megbetegedés. Krónikus limfoid leukémiában a limfociták túl gyorsan osztódnak és túl sokáig élnek, így túlságosan sok lesz belőlük a vérben.

##### Hogyan fejti ki a Venclyxto a hatását?

A Venclyxto a hatását a szervezet egyik fehérjéjének, a „BCL-2” fehérjének a gátlása révén fejti ki. Ez a fehérje segít a rákos sejteknek a túlélésben. Ennek a fehérjének a gátlása elősegíti a rákos sejtek pusztulását és számuk csökkenését. Lassítja a betegség súlyosbodását is.

## 2. Tudnivalók a Venclyxto alkalmazása előtt

### Ne szedje a Venclyxto-t, ha:

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

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

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön által alkalmazott gyógyszerekről, beleértve a vényköteles és a vény nélkül kapható gyógyszereket, vitaminokat és gyógynövény-készítményeket. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa leállítja bizonyos gyógyszereinek a szedését, amikor a Venclyxto-kezelést elkezd, illetve az első öt hétben is, amikor a dózisát fokozatosan emelik a rendes fenntartó adagra.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

### Tumorlízis szindróma

A kezelés során a ráksejtek gyors lebomlása miatt bizonyos emberek vérében a szervezetben található bizonyos sók (pl. kálium és húgysav) rendellenes szintjei alakulhatnak ki. Ez a veseműködés változásához, rendellenes szívveréshez vagy görcsrohamokhoz vezethet. Ez a jelenség a tumorlízis szindróma (TLS). A tumorlízis szindróma kockázata a Venclyxto-kezelés első 5 hetében áll fenn.

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

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

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

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

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

### **Gyermekek és serdülők**

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

### **Egyéb gyógyszerek és a Venclyxto**

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

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

Lehetséges, hogy kezelőorvosa módosítani fogja a Venclyxto adagját.

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

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

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

### **A Venclyxto egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

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

### **Terhesség**

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

### **Fogamzásgátlás**

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

### **Szoptatás**

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

### **Termékenység**

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

## **3. Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?**

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

### **A készítmény ajánlott adagja**

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

- a kezdő adag naponta egyszer 20 mg (két darab 10 mg-os tablettá) 7 napon át.
- a dózist 50 mg-ra (egy darab 50 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 100 mg-ra (egy darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 200 mg-ra (két darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 400 mg-ra (négy darab 100 mg-os tablettá) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
  - Ha a Venclyxto-kezelést önmagában kapja, a 400 mg-os napi adagot kell szednie, ami a szokásos adag, addig, amíg szükséges.
  - Ha a Venclyxto-kezelést rituximabbal kombinációban kapja, a 400 mg-os napi adagot 24 hónapig kell szednie.

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

### **Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?**

- A tablettát minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be, étkezés közben
- A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le
- A tablettát ne rágja szét, zúzza össze vagy törje szét
- A kezelés első 5 hetében reggel vegye be a tablettákat, hogy ezzel is segítse a szükség esetén elvégzendő vérvizsgálatokat.

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

### **Igyon vizet bőségesen**

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

Igyon meg legalább 1,5-2 liter vizet minden nap, már két nappal azelőtt kezdve, hogy elkezdene szedni a Venclyxto-t. A nem alkoholos és koffeint nem tartalmazó italok is beszámíthatók ebbe a mennyiségbe, de ne igyon grépfrüitlevet, keserű narancsot vagy csillaggyümölcsöt (karambolát) tartalmazó italt. Igyon meg legalább 1,5-2 liter vizet azon a napon is, amikor elkezdi a Venclyxto-kezelést. Igyon meg ugyanennyi vizet (legalább 1,5-2 liter naponta) minden alkalommal azokon a napokon is, amikor emelik a Venclyxto adagját, és az ezt megelőző két napon is.

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

### **Ha az előírtnál több Venclyxto-t vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni a Venclyxto-t**

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

### **Ne hagyja abba a Venclyxto szedését**

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

- láz vagy hidegrázás

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

**Alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia)** (nagyon gyakori – 10 betegből több mint 1-et érinthet)  
Kezelőorvosa a Venclyxto-kezelés során ellenőrizni fogja a vérképét. Az alacsony fehérvérsejtszám növelheti a fertőzések kockázatát. Ennek jeleként kialakulhat láz, hidegrázás, gyengeség vagy zavartság érzete, köhögés, fájdalom vagy vizeléskor jelentkező égető érzés. Bizonyos fertőzések súlyosak, lehetnek és akár halálhoz vezethetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben fertőzésre utaló jeleket észlel.

**Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások akármelyikét észleli:**

**Nagyon gyakori:**

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

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

- alacsonyabb vörösvértest szám
- a szervezet egyik sójának (elektrolit), a foszfornak magasabb szintje

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

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

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

- magasabb kreatininszint
- magasabb karbamidszint
- magasabb káliumszint
- alacsonyabb kalciumszint
- alacsonyabb fehérvérsejtszám (limfocitaszám)

**Mellékhatások bejelentése**

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

**5. Hogyan kell a Venclyxto-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel speciális tárolási feltételeket.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Venclyxto?

A készítmény hatóanyaga a venetoklax.

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

Egyéb összetevők:

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

A filmbevonatban:

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

### Milyen a Venclyxto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

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

A Venclyxto tabletták kiszerezése dobozokba csomagolt buborékcsomagolás az alábbiak szerint:

Venclyxto 10 mg filmtabletta:

- 10 tabletták (5 buborékcsomagolás mindegyikében 2 tablettával)
- 14 tabletták (7 buborékcsomagolás mindegyikében 2 tablettával)

Venclyxto 50 mg filmtabletta:

- 5 tabletták (5 buborékcsomagolás mindegyikében 1 tablettával)
- 7 tabletták (7 buborékcsomagolás mindegyikében 1 tablettával)

Venclyxto 100 mg filmtabletta:

- 7 tabletták (7 buborékcsomagolás mindegyikében 1 tablettával)
- 14 tabletták (7 buborékcsomagolás mindegyikében 2 tablettával)
- 112 (4 × 28) tabletták (4 dobozban 7-7 buborékcsomagolás mindegyikében 4 tablettával)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**Gyártó:**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse,  
67061 Ludwigshafen  
Németország

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

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

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

**Portugal**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

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

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