SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Venclyxto®, 10 mg, film tablete
Venclyxto®, 50 mg, film tablete
Venclyxto®, 100 mg, film tablete

INN: venetoklaks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Venclyxto, 10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg venetoklaksa.

Venclyxto, 50 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg venetoklaksa.

Venclyxto, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg venetoklaksa.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Venclyxto, 10 mg, film tableta
Bledožuta, bikonveksna tableta okruglog oblika, prečnika 6 mm na kojoj je sa jedne strane utisnuto „V", a sa druge „10".

Venclyxto, 50 mg, film tableta
Bež, bikonveksna tableta ovalnog oblika, dužine 14 mm, širine 8 mm na kojoj je sa jedne strane utisnuto „V", a sa druge „50".

Venclyxto, 100 mg, film tableta
Bledožuta, bikonveksna tableta ovalnog oblika, dužine 17,2 mm, širine 9,5 mm, na kojoj je sa jedne strane utisnuto „V", a sa druge „100".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Venclyxto je u kombinaciji sa obinutuzumabom indikovan za terapiju hronične limfocitne leukemije (HLL) kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (videti odeljak 5.1).

Lek Venclyxto je u kombinaciji sa rituksimabom indikovan za terapiju HLL kod odraslih pacijenata koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Monoterapija lekom Venclyxto indikovana je za terapiju HLL:

- u prisustvu delecije 17p ili *TP53* mutacije kod odraslih pacijenata koji nisu pogodni za lečenje inhibitorom signalnog puta B-ćelijskih receptora ili kod kojih ova terapija nije bila uspešna, ili

- u odsustvu delecije 17p ili *TP53* mutacije kod odraslih pacijenata kod kojih ni hemioimunoterapija, niti terapija inhibitorom signalnog puta B-ćelijskih receptora nisu bile uspešne.

Lek Venclyxto u kombinaciji sa hipometilirajućim lekom je indikovan za terapiju novodijagnostikovane akutne mijeloidne leukemije (AML) kod odraslih pacijenata koji nisu podobni za intenzivnu hemioterapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju venetoklaksom treba da uvede i nadzire lekar iskusan u primeni lekova za lečenje malignih bolesti. Kod pacijenata lečenih venetoklaksom može se razviti sindrom lize tumorskih ćelija (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Potrebno je slediti informacije koje su opisane u ovom odeljku, uključujući procenu rizika, profilaktičke mere, šemu titracije doze, laboratorijsko praćenje i interakcije leka, kako bi se sprečio i smanjio rizik od nastanka TLS.

Doziranje

Hronična limfocitna leukemija

Šema titracije doze

Početna doza je 20 mg venetoklaksa jednom dnevno tokom 7 dana. Ova doza se mora postepeno povećavati tokom perioda od 5 nedelja do postizanja dnevne doze od 400 mg kako je pokazano u Tabeli 1.

Tabela 1: Šema povećanja doze kod pacijenata sa HLL

Nedelja	Venetoklaks, dnevna doza
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

Ova šema titracije doze tokom 5 nedelja osmišljena je da bi se postepeno smanjilo opterećenje tumorskom masom (engl. *debulking*) i smanjio rizik od nastanka TLS.

Venetoklaks u kombinaciji sa obinutuzumabom

Venetoklaks se primenjuje tokom ukupno 12 ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana: 6 ciklusa u kombinaciji sa obinutuzumabom, nakon čega sledi 6 ciklusa monoterapije venetoklaksom.

Obinutuzumab se primenjuje u dozi od 100 mg 1. dana 1. ciklusa, nakon koje sledi doza od 900 mg, koja se može primeniti 1. dana ili 2. dana. Zatim se primenjuje doza od 1000 mg 8. i 15. dana 1. ciklusa i 1. dana svakog sledećeg dvadesetosmodnevnog ciklusa, tokom ukupno 6 ciklusa.

Započnite šemu petonedeljne titracije doze venetoklaksa (videti Tabelu 1) 22. dana 1. ciklusa i nastavite do 28. dana 2. ciklusa.

Nakon završetka titracije doze prema šemi, preporučena doza venetoklaksa je 400 mg jednom dnevno, a primenjuje se od 1. dana 3. ciklusa primene obinutuzumaba do poslednjeg dana 12. ciklusa.

Doza venetoklaksa nakon titracije u kombinaciji sa rituksimabom

Preporučena doza venetoklaksa u kombinaciji sa rituksimabom je 400 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.1 za detalje o režimu kombinovane terapije).

Rituksimab se primenjuje nakon što pacijent završi titraciju doze prema šemi i primi preporučenu dnevnu dozu od 400 mg venetoklaksa tokom 7 dana.

Venetoklaks se uzima tokom 24 meseca počevši od 1. dana 1. ciklusa primene rituksimaba (videti odeljak 5.1).

Doza venetoklaksa nakon titracije u monoterapiji

Preporučena doza venetoklaksa je 400 mg jednom dnevno. Terapija se nastavlja do pojave progresije bolesti ili do trenutka kada pacijent prestane da je podnosi.

Akutna mijeloidna leukemija

Preporučena šema doziranja venetoklaksa (uključujući titraciju doze) je prikazana u Tabeli 2.

Tabela 2: Šema povećavanja doze kod pacijenata sa AML

Dan	Venetoklaks, dnevna doza
1.	100 mg
2.	200 mg
3. i nadalje	400 mg

Azacitidin treba primeniti u dozi od 75 mg/m^2 telesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA) ili intravenski ili supkutano od 1. do 7. dana svakog dvadesetosmodnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.

Decitabin* treba primeniti u dozi od 20 mg/m^2 BSA intravenski od 1. do 5. dana svakog dvadesetosmodnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.
*Decitabin nije registrovan za tržište Republike Srbije.

Doziranje venetoklaksa može se privremeno prekinuti prema potrebi radi zbrinjavanja usled pojave hematoloških toksičnosti i oporavka krvne slike (videti Tabelu 6).

Lečenje venetoklaksom u kombinaciji sa hipometilirajućim lekom treba nastaviti sve dok se ne uoči progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Prevencija sindroma lize tumorskih ćelija (TLS)

Kod pacijenata lečenih venetoklaksom može se razviti TLS. Za specifične informacije o zbrinjavanju prema indikacijama videti odgovarajući deo u nastavku.

Hronična limfocitna leukemija

Venetoklaks može da izazove brzo smanjenje tumora i na taj način predstavlja rizik za nastanak TLS u inicijalnoj petonedeljnoj fazi titracije doze kod svih pacijenata sa HLL, bez obzira na opterećenje tumorskom masom i druge karakteristike pacijenta. Promene u koncentracijama elektrolita koje ukazuju na TLS i koje iziskuju brzo reagovanje mogu da se jave veoma rano, 6 do 8 sati nakon primene prve doze venetoklaksa, kao i sa svakim povećanjem doze. Pre prve doze venetoklaksa potrebno je procenti faktore specifične za određenog pacijenta u pogledu stepena rizika za nastanak TLS i obezbediti profilaktičku hidrataciju i antihiperurikemijske lekove, kako bi se smanjio rizik od nastanka TLS.

Rizik od nastanka TLS je kontinuirano prisutan i zasnovan je na više faktora, uključujući komorbiditete, a posebno smanjenu funkciju bubrega (klirens kreatinina [CrCl] <80 mL/min) i opterećenje tumorskom masom. Splenomegalija može doprineti ukupnom riziku od nastanka TLS. Rizik se može smanjiti, sa smanjenjem opterećenja tumorskom masom tokom lečenja venetoklaksom (videti odeljak 4.4).

Pre uvođenja venetoklaksa, kod svih pacijenata se mora izvršiti procena opterećenja tumorskom masom, uključujući i radiografsku procenu (npr. snimanje na CT skeneru). Moraju se proceniti biohemijske analize krvi (koncentracija kalijuma, mokraćne kiseline, fosfora, kalcijuma i kreatinina), a već postojeći poremećaji se moraju korigovati.

Tabela 3 u nastavku opisuje preporučenu profilaksu za TLS i praćenje tokom lečenja venetoklaksom na temelju opterećenja tumorskom masom određenog iz podataka iz kliničke studije (videti odeljak 4.4). Dodatno, za određivanje profilakse i praćenja u skladu sa rizikom, potrebno je uzeti u obzir sve komorbiditete pacijenta, bilo da su lečeni ambulantno ili u bolnici.

Tabela 3: Preporučena profilaksa za TLS zasnovana na opterećenju tumorskom masom kod pacijenata sa HLL

Opterećenje tumorskom masom		**Profilaksa**		**Praćenje biohemijskih parametara krvi[c,d]**
		Hidratacija[a]	Antihiperurikemijski lekovi[b]	Mesto i učestalost procene
Nisko	Svi LN <5 cm i ABL <25 x10^9/L	Oralno (1,5-2 L)	Alopurinol	Ambulantno • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: pre primene doze, 6 do 8 sati nakon primene doze, 24 sata nakon primene doze • Za naredna povećanja doze: pre primene doze
Srednje	Svi LN 5 cm do <10 cm ili ABL ≥25 x10^9/L	Oralno (1,5-2 L) i razmotriti dodatnu intravensku primenu	Alopurinol	Ambulantno • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: pre primene doze, 6 do 8 sati nakon primene doze, 24 sata nakon primene doze • Za naredna povećanja doze: pre primene doze • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: razmotriti hospitalizaciju za pacijente sa CrCl <80mL/min; videti u nastavku za praćenje u bolnici

Visoko	Bilo koji LN ≥10 cm ili ABL ≥25 x10^9/L i bilo koji LN ≥5 cm	Oralno (1,5-2 L) i intravenski (150-200 mL/sat u skladu sa tim kako se podnosi)	Alopurinol; razmotriti primenu razburikaze** ukoliko je početna koncentracija mokraćne kiseline povećana	U bolnici • Za prvu dozu od 20 mg i 50 mg: pre primene doze, 4, 8, 12 i 24 sata nakon primene doze Ambulantno • Za naredna povećanja doze: pre primene doze, od 6 do 8 sati nakon primene doze, 24 sata nakon primene doze

ABL = apsolutni broj limfocita; CrCl (engl. *creatinine clearance*) = klirens kreatinina; LN (engl. *lymph node*) = limfni čvor.
[a]Potrebno je uputiti pacijente da svakodnevno piju vodu, počevši 2 dana pre i tokom trajanja faze titracije doze, posebno pre i na dan primene doze na početku lečenja i pri svakom narednom povećanju doze. Intravenska hidratacija primenjuje se za svakog pacijenta koji ne može da podnese oralnu hidrataciju.
[b] Početi primenu alopurinola ili inhibitora ksantin oksidaze 2 do 3 dana pre početka lečenja venetoklaksom.
[c]Proceniti biohemijske parametre krvi (koncentracija kalijuma, mokraćne kiseline, fosfora, kalcijuma i kreatinina); pregledati u stvarnom vremenu.
[d]Pri narednim povećanjima doze, pratiti biohemijske parametre krvi nakon 6 do 8 sati i nakon 24 sata od primene doze za pacijente koji su i dalje pod rizikom od nastanka TLS.
**Razburikaza nije registrovana za tržište Republike Srbije.

Korekcija doze zbog sindroma lize tumorskih ćelija i drugih toksičnosti

Hronična limfocitna leukemija

Možda će biti potrebni privremeni prekid primene i/ili smanjenje doze zbog toksičnosti. Videti Tabelu 4 i Tabelu 5 za preporučene korekcije doze zbog pojave toksičnosti koja je povezana sa venetoklaksom.

Tabela 4: Preporučene korekcije doze venetoklaksa zbog pojave toksičnosti[a] kod HLL

Događaj	**Pojavljivanje**	**Mera**
Sindrom lize tumorskih ćelija		
Promene biohemijskih parametara krvi ili simptomi koji ukazuju na TLS	Bilo koje pojavljivanje	Odložiti dozu predviđenu za sledeći dan. Ukoliko se stanje normalizuje u toku 24 do 48 sati od poslednje doze, lečenje nastaviti sa istom dozom.
		Za sve promene biohemijskih parametara krvi za čiju je normalizaciju potrebno više od 48 sati, lečenje nastaviti sa smanjenom dozom (videti Tabelu 5).
		Za sve događaje kliničkog TLS[b], lečenje nastaviti sa smanjenom dozom nakon normalizacije (videti Tabelu 5).
Nehematološke toksičnosti		
Nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stepena	Prvo pojavljivanje	Privremeno prekinuti primenu venetoklaksa. Kada se toksičnost svede na 1. stepen ili na početni nivo, terapija venetoklaksom se može nastaviti istom dozom. Nije potrebna korekcija doze.
	Drugo i naredna	Privremeno prekinuti primenu venetoklaksa.

	pojavljivanja	Prilikom nastavka terapije venetoklaksom nakon normalizacije, pratiti smernice za smanjenje doze iz Tabele 5. Po diskrecionoj odluci lekara, smanjenje doze može biti i veće.
Hematološke toksičnosti		
Neutropenije 3. stepena sa infekcijom ili povišenom telesnom temperaturom; ili hematološke toksičnosti 4. stepena (izuzev limfopenije)	Prvo pojavljivanje	Privremeno prekinuti primenu venetoklaksa. Kako bi se smanjili rizici od infekcije koji su povezani sa neutropenijom, faktor stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) se može primeniti sa venetoklaksom, ukoliko je klinički indikovano. Kada se toksičnost svede na 1. stepen ili na početni nivo, terapija venetoklaksom se može nastaviti istom dozom.
	Drugo i naredna pojavljivanja	Privremeno prekinuti primenu venetoklaksa. Razmotriti primenu G-CSF-a ukoliko je klinički indikovano. Prilikom nastavka terapije venetoklaksom nakon normalizacije, pratiti smernice za smanjenje doze iz Tabele 5. Po diskrecionoj odluci lekara, smanjenje doze može biti i veće.
Razmotriti potpuni prekid primene venetoklaksa kod pacijenata kojima je potrebno smanjenje doze na manje od 100 mg tokom perioda dužeg od 2 nedelje. [a]Neželjenje reakcije su procenjene primenom kriterijuma NCI CTCAE, verzije 4.0. [b]Klinički TLS je definisan kao laboratorijski TLS sa kliničkim posledicama kao što su akutna insuficijencija bubrega, srčane aritmije ili epileptički napadi i/ili iznenadna smrt (videti odeljak 4.8).		

Tabela 5: Korekcije doze zbog TLS i drugih toksičnosti kod pacijenata sa HLL

Doza u trenutku privremenog prekida (mg)	**Doza kojom se ponovo nastavlja lečenje (mg[a])**
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a]Korigovanu dozu treba primenjivati 1 nedelju pre povećanja doze.	

Za pacijente kod kojih je prekid primene leka trajao duže od 1 nedelje tokom prvih 5 nedelja faze titracije doze ili duže od 2 nedelje nakon završetka faze titracije doze, potrebno je ponovo proceniti rizik od nastanka TLS kako bi se utvrdilo da li je potrebno smanjiti dozu pri ponovnom započinjanju terapije (npr. svi ili neki nivoi titracije doze; videti Tabelu 5).

Akutna mijeloidna leukemija

Titracija dnevne doze venetoklaksa sa azacitidinom ili decitabinom traje 3 dana (videti Tabelu 2).

Potrebno je sprovoditi profilaktičke mere koje su navedene u nastavku:

Svi pacijenti treba da imaju broj belih krvnih zrnaca < 25 × 10^9/L pre uvođenja venetoklaksa i možda će biti potrebna citoredukcija pre lečenja.

Svi pacijenti treba da budu hidrirani na odgovarajući način i da primaju antihiperurikemijske lekove pre nego što prime prvu dozu venetoklaksa i tokom faze titracije doze.

Pre uvođenja venetoklaksa potrebno je proceniti biohemijske parametre krvi (koncentracija kalijuma, mokraćne kiseline, fosfora, kalcijuma i kreatinina) i korigovati postojeća odstupanja od normalnih vrednosti.

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

Za pacijente sa faktorima rizika za TLS (npr. cirkulišući blasti, veliko leukemijsko opterećenje koštane srži, povećane koncentracije laktat dehidrogenaze [LDH] pre lečenja ili smanjena funkcija bubrega) treba razmotriti dodatne mere, uključujući intenzivno laboratorijsko praćenje i smanjenje početne doze venetoklaksa.

Potrebno je često praćenje krvne slike do rešavanja citopenija. Korekcije doze i privremeni prekidi zbog citopenija zavise od statusa remisije. Korekcije doze venetoklaksa zbog pojave neželjenih reakcija su prikazane u Tabeli 6.

Tabela 6: Preporučene korekcije doze zbog pojave neželjenih reakcija kod AML

Neželjena reakcija	**Pojavljivanje**	**Korekcija doze**
Hematološke neželjene reakcije		
Neutropenija 4. stepena (apsolutni broj neutrofila, ABN < 500/mikrolitar) sa povišenom telesnom temperaturom ili infekcijom ili bez njih; ili trombocitopenija 4. stepena (broj trombocita < 25 × 10^3/mikrolitar)	Pojavljivanje pre postizanja remisije[a]	U većini slučajeva ne prekidati lečenje venetoklaksom u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom zbog citopenija pre postizanja remisije.
	Prvo pojavljivanje nakon postizanja remisije i traje najmanje 7 dana	Odložiti sledeći ciklus lečenja venetoklaksom u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom i pratiti krvnu sliku. Primeniti faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF), ukoliko je klinički indikovano za neutropeniju. Nakon ublažavanja na 1. ili 2. stepen, terapiju venetoklaksom nastaviti istom dozom u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom.
	Naredna pojavljivanja u ciklusima nakon postizanja remisije i sa trajanjem 7 dana ili duže	Odložiti sledeći ciklus lečenja venetoklaksom u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom i pratiti krvnu sliku. Primeniti G-CSF, ukoliko je klinički indikovano za neutropeniju. Nakon ublažavanja na 1. ili 2. stepen, terapiju venetoklaksom nastaviti istom dozom u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom i smanjiti trajanje lečenja venetoklaksom za 7 dana tokom svakog sledećeg ciklusa, tako da ciklus traje 21 dan umesto 28 dana. Za dodatne informacije videti *Sažetak karakteristika leka* za azacitidin.
Nehematološke neželjene reakcije		
Pojava nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stepena	Bilo koje pojavljivanje	Ukoliko se ne ublaži uz simptomatsko lečenje, privremeno prekinuti primenu venetoklaksa. Nakon ublažavanja na 1. stepen ili početni nivo, nastaviti terapiju venetoklaksom istom dozom.

Neželjena reakcija	Pojavljivanje	Korekcija doze
[a]Razmotriti procenu koštane srži.		

Korekcija doze pri primeni sa inhibitorima CYP3A

Istovremena primena venetoklaksa sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A povećava izloženost venetoklaksu (tj.,C_{max} i PIK vrednost) i može povećati rizik od nastanka TLS prilikom uvođenja leka i tokom faze titracije doze, kao i rizik od pojave drugih toksičnosti (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata sa HLL, istovremena primena venetoklaksa sa snažnim inhibitorima CYP3A je kontraindikovana pri uvođenju leka i tokom faze titracije doze (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Kod svih pacijenata, ukoliko inhibitor CYP3A mora da se primeni, potrebno je slediti preporuke za zbrinjavanje usled pojave interakcija između lekova koje su sumirane u Tabeli 7. Pacijente treba pažljivije pratiti u pogledu pojave znakova toksičnosti i možda će biti potrebno dodatno prilagoditi dozu. Dozu venetoklaksa koja se koristila pre uvođenja inhibitora CYP3A treba ponovno uvesti 2 do 3 dana nakon prekida primene inhibitora (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Tabela 7: Zbrinjavanje usled mogućih interakcija između venetoklaksa sa inhibitorima CYP3A

Inhibitor	Faza	HLL	AML
Snažan inhibitor CYP3A	Uvođenje lečenja i faza titracije doze	Kontraindikovano	1. dan – 10 mg 2. dan – 20 mg 3. dan – 50 mg 4. dan – 100 mg ili manje
	Stabilna dnevna doza (nakon faze titracije doze)	Smanjiti dozu venetoklaksa na 100 mg ili manje (ili za najmanje 75% ukoliko je već korigovana zbog drugih razloga)	
Umeren inhibitor CYP3A[a]	Sve	Smanjiti dozu venetoklaksa za najmanje 50%	
[a]Kod pacijenata sa HLL, izbegavati istovremenu primenu venetoklaksa sa umerenim inhibitorima CYP3A prilikom uvođenja lečenja i tokom faze titracije doze. Razmotriti primenu drugih lekova ili smanjiti dozu venetoklaksa na način opisan u ovoj tabeli.			

Propuštena doza

Ako pacijent propusti dozu venetoklaksa i nije prošlo više od 8 sati od vremena kada je uobičajeno uzima, pacijent treba da uzme propuštenu dozu što je pre moguće istoga dana. Ako pacijent propusti dozu venetoklaksa, a od vremena kada je uobičajeno uzima je prošlo više od 8 sati, pacijent ne treba da uzima propuštenu dozu, već treba da nastavi sa primenom sledećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ako pacijent povraća nakon što je uzeo lek, istoga dana se ne sme uzimati dodatna doza. Narednu propisanu dozu treba uzeti sledeći dan u uobičajeno vreme.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (starosti ≥ 65 godina) (videti odeljak 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijentima sa smanjenom funkcijom bubrega (CrCl <80 mL/min) može biti potrebna intenzivnija profilaksa i praćenje kako bi se smanjio rizik od nastanka TLS pri uvođenju leka i tokom faze titracije doze (videti „Prevencija sindroma lize tumorskih ćelija" u prethodnom tekstu). Venetoklaks treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl ≥ 15 mL/min i < 30 mL/min) samo ukoliko korist nadmašuje rizik i te pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu pojave znakova toksičnosti zbog povećanog rizika od nastanka TLS (videti odeljak 4.4).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl ≥ 15 mL/min i < 90 mL/min) (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije preporučeno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivije pratiti u pogledu pojave znakova toksičnosti pri uvođenju leka i tokom faze titracije doze (videti odeljak 4.8).

Smanjenje doze za najmanje 50% tokom celokupnog trajanja terapije se preporučuje za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Ove pacijente treba pažljivije pratiti u pogledu pojave znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost venetoklaksa kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Venclyxto, film tablete namenjene su za oralnu upotrebu. Pacijente treba uputiti da ove tablete progutaju cele, sa vodom i približno u isto vreme svakoga dana. Tablete treba uzimati uz obrok kako bi se izbegao rizik od nedostatka efikasnosti (videti odeljak 5.2). Tablete se ne smeju žvakati, mrviti niti lomiti pre gutanja.

Tokom faze titracije doze, venetoklaks treba uzimati ujutru, kako bi se olakšalo laboratorijsko praćenje.

Tokom terapije venetoklaksom treba izbegavati proizvode od grejpfruta, seviljske (gorke) pomorandže i zvezdasto voće (karambolu) (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Kod pacijenata sa HLL, istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A na samom uvođenju leka i tokom faze titracije doze (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Kod svih pacijenata, istovremena primena preparata koji sadrže kantarion (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sindrom lize tumorskih ćelija

Kod pacijenata lečenih venetoklaksom zabeležen je sindrom lize tumorskih ćelija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom i bubrežnom insuficijencijom koja zahteva hemodijalizu (videti odeljak 4.8).

Primena venetoklaksa može da dovede do brzog smanjenja tumora i zbog toga predstavlja rizik od TLS pri uvođenju terapije ovim lekom i tokom faze titracije doze. Promene koncentracija elektrolita koje odgovaraju stanju TLS i koje iziskuju brzo reagovanje mogu da se jave veoma rano, 6 do 8 sati nakon primene prve doze venetoklaksa, kao i sa svakim povećanjem doze. Tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet, TLS je

prijavljen, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, nakon jedne doze venetoklaksa od 20 mg. Potrebno je slediti informacije opisane u odeljku 4.2, uključujući procenu rizika, profilaktičke mere, šemu titracije doze i korekcije, laboratorijsko praćenje i interakcije leka, kako bi se sprečio i smanjenjio rizik od TLS.

Rizik od TLS je kontinuirano stanje koje se zasniva na brojnim faktorima, uključujući i prateće bolesti (posebno smanjenu funkciju bubrega), tumorsko opterećenje i prisustvo splenomegalije kod HLL.

Sve pacijente treba proceniti u odnosu na ovaj rizik i treba im dati odgovarajuću profilaksu za nastanak TLS, uključujući hidrataciju i antihiperurikemijske lekove. Biohemijske parametre krvi treba pratiti i brzo reagovati na bilo kakvu njihovu promenu. Intenzivnije mere (intravenska hidratacija, učestalije praćenje, hospitalizacija) treba primeniti ukoliko se ukupni rizik po pacijenta poveća. Doziranje treba privremeno prekinuti po potrebi, a pri ponovnom uvođenju venetoklaksa potrebno je pridržavati se smernica za koreciju doze (videti Tabelu 4 i Tabelu 5). Treba postupati u skladu sa uputstvima opisanim u odeljku „Prevencija sindroma lize tumorskih ćelija" (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena leka Venclyxto sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A, povećava izloženost venetoklaksu, pa može da poveća i rizik od TLS na samom uvođenju leka i tokom faze titracije doze (videti odeljke 4.2 i 4.3). Isto tako i inhibitori P-gp ili BCRP mogu da povećaju izloženost venetoklaksu (videti odeljak 4.5).

Neutropenija i infekcije

Kod pacijenata sa HLL, neutropenija 3. ili 4. stepena prijavljena je kod pacijenata lečenih venetoklaksom u studijama kombinovane primene sa rituksimabom ili obinutuzumabom i u studijama monoterapije (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa AML, neutropenija 3. ili 4. stepena je česta pre početka lečenja. Broj neutrofila se može pogoršati tokom lečenja venetoklaksom u kombinaciji sa hipometilirajućim lekom. Neutropenija se može opet pojaviti u naknadnim ciklusima terapije.

Tokom celokupnog perioda lečenja treba kontrolisati kompletnu krvnu sliku. Kod pacijenata sa teškom neutropenijom preporučuje se privremeni prekid primene ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Prijavljene su pojave ozbiljnih infekcija, uključujući slučajeve sepse sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave bilo kakvih znakova i simptoma infekcije. U slučaju sumnje na infekciju, pacijente treba odmah lečiti, uključujući primenu antimikrobnih lekova i privremeni prekid primene ili smanjenje doze venetoklaksa i primenu faktora rasta (npr., G-CSF) prema potrebi (videti odeljak 4.2).

Imunizacija

Bezbednost i efikasnost imunizacije živim atenuisanim vakcinama tokom terapije venetoklaksom ili posle nje nisu ispitivani. Žive vakcine se ne smeju davati tokom terapije, ni posle nje, sve do potpunog oporavka B-ćelija.

Induktori CYP3A

Istovremena primena induktora CYP3A4 može da dovede do smanjene izloženosti venetoklaksu i posledičnog rizika od izostanka efikasnosti. Treba izbegavati istovremenu primenu venetoklaksa i snažnih ili umerenih induktora CYP3A4 (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste visoko efektivne metode kontracepcije dok su na terapiji venetoklaksom (videti odeljak 4.6).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti, tj. može se reći da je suštinski „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Venetoklaks se pretežno metaboliše preko CYP3A.

Lekovi koji mogu promeniti koncentracije venetoklaksa u plazmi

Inhibitori CYP3A

Istovremena primena ketokonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, leka koji je snažni inhibitor CYP3A, P-gp i BCRP, tokom 7 dana kod 11 pacijenata povećala je C_{max} vrednost venetoklaksa do 2,3 puta, a PIK vrednost do 6,4 puta. Istovremena primena ritonavira, snažnog inhibitora CYP3A i P-gp, u dozi od 50 mg jednom dnevno tokom 14 dana kod 6 zdravih ispitanika povećala je C_{max} vrednost venetoklaksa do 2,4 puta, a PIK vrednost za 7,9 puta. U poređenju sa venetoklaksom u dozi od 400 mg primenjenog samostalno, istovremena primena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A i P-gp, u dozi od 300 mg sa venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tokom 7 dana kod 12 pacijenata povećala je C_{max} vrednost venetoklaksa do 1,6 puta odnosno 1,9 puta, a PIK vrednost do 1,9 puta odnosno 2,4 puta. Predviđa se da istovremena primena venetoklaksa sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 povećava PIK vrednost venetoklaksa u proseku za 5,8 do 7,8 puta.

Za pacijente kod kojih je potrebna istovremena primena venetoklaksa sa snažnim inhibitorima CYP3A (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, ritonavir) ili umerenim inhibitorima CYP3A (npr. ciprofloksacin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) venetoklaks treba dozirati prema smernicama navedenim u Tabeli 7. Pacijente treba pažljivije pratiti u pogledu moguće pojave znakova toksičnosti i mogu biti potrebna dodatna prilagođavanja doze. Dva do tri dana po obustavi primene inhibitora, treba ponovo primenjivati dozu venetoklaksa koja je korišćena pre uvođenja inhibitora CYP3A (videti odeljak 4.2).

Tokom terapije venetoklaksom treba izbegavati proizvode od grejpfruta, seviljske (gorke) pomorandže i zvezdasto voće (karambolu), budući da oni sadrže inhibitore CYP3A.

Inhibitori P-gp i BCRP

Venetoklaks je supstrat za P-gp i BCRP. Istovremena primena pojedinačne doze od 600 mg rifampina, P-gp inhibitora, kod 11 zdravih ispitanika dovela je do porasta C_{max} vrednosti venetoklaksa za 106% i PIK vrednosti za 78%. Treba izbegavati istovremenu primenu venetoklaksa sa inhibitorima P-gp i BCRP na samom uvođenju leka i tokom faze titracije doze; ako se moraju koristiti inhibitori P-gp i BCRP, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili eventualni znaci toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Induktori CYP3A

Istovremena primena 600 mg rifampina jednom dnevno, leka koji je snažni induktor CYP3A, tokom 13 dana kod 10 zdravih ispitanika, smanjila je C_{max} vrednost venetoklaksa za 42%, a PIK vrednost za 71%. Treba izbegavati istovremenu primenu venetoklaksa sa snažnim induktorima CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampin) ili umerenim induktorima CYP3A (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin). Treba razmisliti o drugim mogućnostima lečenja sa manjom indukcijom CYP3A. Preparati koji sadrže kantarion su kontraindikovani tokom terapije venetoklaksom, budući da efikasnost može biti smanjena (videti odeljak 4.3).

Azitromicin

U ispitivanju interakcija sa drugim lekovima sprovedenom kod 12 zdravih ispitanika, istovremena primena azitromicina u dozi od 500 mg prvog dana, a zatim azitromicina u dozi od 250 mg jednom dnevno tokom 4 dana, smanjila je C_{max} vrednost venetoklaksa za 25%, a PIK vrednost za 35%. Nije potrebno prilagođavanje doze tokom kratkotrajne primene azitromicina kada se primenjuje istovremeno sa venetoklaksom.

Lekovi za smanjivanje želudačne kiseline

Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza, lekovi za smanjenje želudačne kiseline (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H2-receptora, antacidi) ne utiču na biološku raspoloživost venetoklaksa.

Sekvestranti žučne kiseline

Istovremena primena sekvestranata žučne kiseline i venetoklaksa se ne preporučuje budući da može da se smanji resorpcija venetoklaksa. Ako će se uz venetoklaks primenjivati i neki sekvestrant žučne kiseline, treba postupati po Sažetku karakteristika leka za taj sekvestrant žučne kiseline da bi se smanjio rizik od interakcije, a venetoklaks treba primeniti najmanje 4-6 sati posle primene sekvestranta.

Lekovi na čije koncentracije u plazmi utiče venetoklaks

Varfarin

U studiji koja je ispitivala interakcije dva leka na tri zdrava dobrovoljca, davanje jedne doze od 400 mg venetoklaksa sa 5 mg varfarina dovelo je do povećanja između 18% i 28% u vrednosti C_{max} i PIK vrednosti R-varfarina i S-varfarina. Budući da venetoklaks nije doziran do stanja ravnoteže (ujednačene koncentracije), preporučuje se da se kod pacijenata koji primaju varfarin pažljivo prati internacionalni normalizovani odnos (engl. *international normalized ratio,* INR).

Supstrati P-gp, BCRP i OATP1B1

Venetoklaks je inhibitor P-gp, BCRP i OATP1B1 *in vitro*. U ispitivanju interakcija sa drugim lekovima, primena pojedinačne doze venetoklaksa od 100 mg zajedno sa dozom od 0,5 mg digoksina, supstrata P-gp, povećala je C_{max} vrednost digoksina za 35%, a PIK vrednost digoksina za 9%. Treba izbegavati istovremenu primenu supstrata P-gp ili BCRP uskog terapijskog indeksa (npr. digoksin, dabigatran, everolimus, sirolimus) sa venetoklaksom.

Ako se supstrat P-gp ili BCRP uskog terapijskog indeksa mora koristiti, treba ga koristiti oprezno. Za oralno primenjivane supstrate P-gp ili BCRP koji su osetljivi na inhibiciju u gastrointestinalnom traktu (npr. dabigatran eteksilat), potrebno je odvojiti njihovu primenu od davanja venetoklaksa koliko god je moguće da bi se potencijalna interakcija svela na najmanju moguću meru.

Ako se istovremeno sa venetoklaksom koristi i neki statin (supstrat OATP), preporučuje se pažljivo praćenje kako bi se uočila eventualna pojava toksičnosti povezana sa statinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena

Žene treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Venclyxto i još najmanje 30 dana po završetku terapije. Zbog toga, žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste visoko efektivne mere kontracepcije dok uzimaju venetoklaks i još najmanje 30 dana nakon završetka terapije. Za sada se ne zna da li venetoklaks može da smanji efikasnost hormonskih kontraceptiva, pa zato žene koje koriste hormonsku kontracepciju, kao dodatnu meru zaštite treba da koriste i mehaničke metode kontracepcije.

Trudnoća

Na osnovu ispitivanja embrio-fetalne toksičnosti kod životinja (videti odeljak 5.3), venetoklaks može da naškodi fetusu kada se daje trudnim ženama.

Nema adekvatnih i dobro kontrolisanih ispitivanja o primeni venetoklaksa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Venetoklaks se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efektivne mere kontracepcije.

Dojenje

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

Ne može se isključiti rizik po odojče.

Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Venclyxto.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu venetoklaksa na plodnost kod ljudi. Na osnovu testikularne toksičnosti kod pasa pri klinički relevantnim nivoima izloženosti, moguće je da terapija venetoklaksom ugrožava plodnost muškaraca (videti odeljak 5.3). Pre započinjanja terapije kod nekih pacijenata muškog pola, može se savetovati čuvanje sperme za buduću oplodnju.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Venclyxto ili nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod nekih pacijenata koji uzimaju venetoklaks prijavljena je pojava zamora i vrtoglavice, što treba uzeti u obzir kada se procenjuje sposobnost pacijenata za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Hronična limfocitna leukemija

Celokupni bezbednosni profil leka Venclyxto zasniva se na podacima iz kliničkih studija kod 758 pacijenata sa HLL lečenih venetoklaksom u kombinaciji sa obinutuzumabom ili rituksimabom ili primenjenim kao monoterapija. Analiza bezbednosti uključila je pacijente iz dve studije faze 3 (CLL14 i MURANO), dve studije faze 2 (M13-982 i M14-032) i jedne studije faze 1 (M12-175). Studija CLL14 bila je randomizovana, kontrolisana studija u kojoj je 212 pacijenata sa prethodno nelečenom HLL i pratećim bolestima primalo venetoklaks u kombinaciji sa obinutuzumabom. MURANO je bila randomizovana, kontrolisana studija u kojoj je 194 pacijenta sa prethodno lečenom HLL primalo venetoklaks u kombinaciji sa rituksimabom. U studijama faze 2 i faze 1, 352 pacijenta sa prethodno lečenom HLL, uključujući 212 pacijenata sa delecijom 17p i 146 pacijenata kod kojih se terapija inhibitorom signalnog puta B-ćelijskih receptora pokazala neuspešnom, primalo je monoterapiju venetoklaksom (videti odeljak 5.1).

Najčešće neželjene reakcije (≥20%) bilo kog stepena kod pacijenata koji su primali venetoklaks u studiji kombinovane primene sa obinutuzumabom ili rituksimabom bile su neutropenija, dijareja i infekcija gornjih disajnih puteva. U studijama monoterapije, najčešće neželjene reakcije bile su neutropenija/smanjeni broj neutrofila, dijareja, mučnina, anemija, zamor i infekcija gornjih disajnih puteva.

Najčešće prijavljene ozbiljne neželjene reakcije (≥2%) kod pacijenata koji su primali venetoklaks u kombinaciji sa obinutuzumabom ili rituksimabom bile su pneumonija, sepsa, febrilna neutropenija i TLS. U studijama monoterapije, najčešće zabeležene ozbiljne neželjene reakcije (≥2%) bile su pneumonija i febrilna neutropenija.

Akutna mijeloidna leukemija

Celokupni bezbednosni profil leka Venclyxto zasniva se na podacima prikupljenim kod 314 pacijenata sa novodijagnostikovanom akutnom mijeloidnom leukemijom (AML) lečenih u kliničkim studijama u kojima su ispitanici primenjivali venetoklaks u kombinaciji sa hipometilirajućim lekom (azacitidin ili decitabin) (randomizovana studija faze 3 VIALE-A i nerandomizovana studija faze 1 M14-358).

U studiji VIALE-A, najčešće prijavljene neželjene reakcije (≥ 20%) bilo kog stepena kod pacijenata koji su primali venetoklaks u kombinaciji sa azacitidinom su bile trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija, mučnina, dijareja, povraćanje, anemija, zamor, pneumonija, hipokalijemija i smanjen apetit.

Najčešće prijavljene ozbiljne neželjene reakcije (≥ 5%) kod pacijenata koji su primali venetoklaks u kombinaciji sa azacitidinom bile su febrilna neutropenija, pneumonija, sepsa i hemoragija.

U studiji M14-358, najčešće prijavljene neželjene reakcije (≥ 20%) bilo kog stepena kod pacijenata koji su primali venetoklaks u kombinaciji sa decitabinom su bile trombocitopenija, febrilna neutropenija, mučnina, hemoragija, pneumonija, dijareja, zamor, vrtoglavica/sinkopa, povraćanje, neutropenija, hipotenzija, hipokalijemija, smanjen apetit, glavobolja, bol u abdomenu i anemija. Najčešće prijavljene ozbiljne neželjene reakcije (≥ 5%) bile su febrilna neutropenija, pneumonija, bakterijemija i sepsa.

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

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su u nastavku prikazane po MedDRA klasi sistema organa i po učestalosti. Učestalosti se definišu kao veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u nizu prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Hronična limfocitna leukemija

Učestalosti neželjenih reakcija prijavljenih za lek Venclyxto, bilo u kombinaciji sa obinutuzumabom, rituksimabom ili u monoterapiji kod pacijenata sa HLL sažeto su prikazane u Tabeli 8.

Tabela 8: Neželjene reakcije na lek prijavljene kod pacijenata sa HLL koji su lečeni venetoklaksom

Klasa sistema organa	Učestalost	Svi stepeni[a]	Stepen ≥ 3[a]
Infekcije i infestacije	Veoma često	Pneumonija Infekcija gornjih disajnih puteva	
	Često	Sepsa Infekcija urinarnog trakta	Sepsa Pneumonija Infekcija urinarnog trakta Infekcija gornjih disajnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Neutropenija Anemija Limfopenija	Neutropenija Anemija
	Često	Febrilna neutropenija	Febrilna neutropenija Limfopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Hiperkalijemija Hiperfosfatemija Hipokalcijemija	
	Često	Sindrom lize tumorskih ćelija Hiperurikemija	Sindrom lize tumorskih ćelija Hiperkalijemija Hiperfosfatemija Hipokalcijemija Hiperurikemija
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja Povraćanje Mučnina Konstipacija	
	Često		Dijareja Povraćanje Mučnina
	Povremeno		Konstipacija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Zamor	
	Često		Zamor
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti kreatinina u krvi	
	Povremeno		Povećane vrednosti kreatinina u krvi
[a]Prijavljena je samo najveća učestalost uočena tokom kliničkih studija (zasnovano na studijama CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).			

Akutna mijeloidna leukemija

Učestalosti neželjenih reakcija prijavljenih za lek Venclyxto u kombinaciji sa hipometilirajućim lekom kod pacijenata sa AML sažeto su prikazane u Tabeli 9.

Tabela 9: Neželjene reakcije na lek prijavljene kod pacijenata sa AML koji su lečeni venetoklaksom

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**Svi stepeni[a]**	**Stepen ≥ 3[a]**
Infekcije i infestacije	Veoma često	Pneumonija[b] Sepsa[b] Infekcija urinarnog trakta	Pneumonija[b] Sepsa[b]
	Često		Infekcija urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Neutropenija[b] Febrilna neutropenija Anemija[b] Trombocitopenija[b]	Neutropenija[b] Febrilna neutropenija Anemija[b] Trombocitopenija[b]
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Hipokalijemija Smanjen apetit	Hipokalijemija
	Često	Sindrom lize tumorskih ćelija	Smanjen apetit
	Povremeno		Sindrom lize tumorskih ćelija
Poremećaji nervog sistema	Veoma često	Vrtoglavica/sinkopa[b] Glavobolja	
	Često		Vrtoglavica/sinkopa[b]
	Povremeno		Glavobolja
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Hipotenzija Hemoragija[b]	Hemoragija[b]
	Često		Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Dispneja	
	Često		Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina Dijareja Povraćanje Stomatitis Bol u abdomenu	
	Često		Mučnina Dijareja Povraćanje
	Povremeno		Stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Holecistitis/holelitijaza[b]	Holecistitis/holelitijaza[b]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgija	
	Povremeno		Artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Zamor Astenija	
	Često		Zamor Astenija

Ispitivanja	Veoma često	Smanjenje telesne mase Povećane koncentracije bilirubina u krvi	
	Često		Smanjenje telesne mase Povećane koncentracije bilirubina u krvi
[a]Prijavljena je samo najveća učestalost uočena tokom kliničkih studija (zasnovano na studijama VIALE-A i M14-358). [b]Uključuje više termina za neželjenu reakciju.			

Prekid lečenja i smanjenje doze zbog neželjenih reakcija

Hronična limfocitna leukemija

Do prekida lečenja usled neželjenih reakcija došlo je kod 16% pacijenata lečenih venetoklaksom u kombinaciji sa obinutuzumabom ili rituksimabom u ispitivanju CLL14 odnosno MURANO. U studijama monoterapije venetoklaksom, došlo je do prekida lečenja usled neželjenih reakcija kod 11% pacijenata.

Do smanjenja doze usled neželjenih reakcija došlo je kod 21% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba u studiji CLL14, kod 15% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba u studiji MURANO i 14% u studijama kod pacijenata lečenih venetoklaksom u monoterapiji.

Do privremenog prekida primene usled pojave neželjenih reakcija došlo je kod 74% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba u studiji CLL14 i kod 71% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba u MURANO studiji. Najčešća neželjena reakcija koja je dovodila do privremenog prekida primene venetoklaksa bila je neutropenija (41% u CLL14 studiji, odnosno 43% u studiji MURANO). U studijama sa venetoklaksom u monoterapiji, do privremenog prekida doziranja usled pojave neželjenih reakcija je došlo kod 40% pacijenata; najčešća neželjena reakcija koja je dovodila do privremenog prekida doziranja bila je neutropenija (5%).

Akutna mijeloidna leukemija

U studiji VIALE-A, do trajnog prekida primene venetoklaksa zbog neželjenih reakcija došlo je kod 24% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i azacitidina. Kod 2% pacijenata došlo je do smanjivanja doze venetoklaksa zbog neželjenih reakcija. Kod 72% pacijenata došlo je do privremenog prekida u doziranju venetoklaksa zbog neželjenih reakcija. Među pacijentima koji su postigli stanje u kojem leukemija više nije bila prisutna u koštanoj srži, kod 53% došlo je do privremenog prekida u doziranju zbog ABN < 500/mikrolitar. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do privremenog prekida u doziranju (> 10%) venetoklaksa bile su febrilna neutropenija, neutropenija, pneumonija i trombocitopenija.

U studiji M14-358, do trajnog prekida primene zbog neželjenih reakcija došlo je kod 26% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i decitabina. Kod 6% pacijenata došlo je do smanjivanja doze venetoklaksa zbog neželjenih reakcija. Kod 65% pacijenata došlo je do privremenog prekida u doziranju zbog neželjenih reakcija; najčešće neželjene reakcije koje su dovele do privremenog prekida u doziranju (≥ 5%) venetoklaksa su bile febrilna neutropenija, neutropenija/smanjen broj neutrofila, pneumonija, smanjen broj trombocita i smanjen broj belih krvnih zrnaca.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sindrom lize tumorskih ćelija

Sindrom lize tumorskih ćelija je važan identifikovani rizik kada se u terapiju uvodi venetoklaks.

Hronična limfocitna leukemija

U inicijalnim studijama faze 1 za utvrđivanje doze, u kojima je faza titracije bila kraća (2 do 3 nedelje), a početna doza veća, incidenca TLS bila je 13% (10/77; 5 laboratorijski utvrđenih TLS; 5 klinički manifestnih TLS), uključujući 2 smrtna događaja i 3 događaja akutnog oštećenja funkcije bubrega, pri čemu je kod jednog bila potrebna hemodijaliza.

Rizik od TLS smanjen je posle revizije režima doziranja i izmene profilakse i mera praćenja pacijenata. U kliničkim ispitivanjima venetoklaksa, pacijenti koji su imali bilo koji merljivi limfni čvor veličine ≥ 10 cm ili oni koji su imali i ABL ≥ 25 x 10^9/L i bilo koji merljivi limfni čvor veličine ≥ 5 cm bili su hospitalizovani kako bi se omogućila intenzivnija hidratacija i praćenje za prvi dan doziranja kada se daje doza od 20 mg i od 50 mg tokom faze titracije (videti odeljak 4.2).

Kod 168 pacijenata sa HLL koji su počeli sa dnevnom dozom od 20 mg i povećavali je tokom 5 nedelja, kako bi dostigli dnevnu dozu od 400 mg u studijama M13-982 i M14-032, stopa TLS bila je 2%. Svi ovi događaji bili su laboratorijski utvrđeni TLS (laboratorijski poremećaji koji su ispunjavali ≥ 2 od sledećih kriterijuma unutar istih 24 sata: koncentracije kalijuma > 6 mmol/L, mokraćne kiseline > 476 mikromola/L, kalcijuma <1,75 mmol/L ili fosfora >1,5 mmol/L; ili su prijavljeni kao događaji TLS) i pojavili su se kod pacijenata koji su imali limfni(e) čvor(ove) veličine ≥ 5 cm ili ABL ≥ 25 x 10^9/L. Kod ovih pacijenata nije zabeležen nijedan slučaj TLS sa kliničkim posledicama kao što su akutna insuficijencija bubrega, srčane aritmije ili iznenadna smrt i/ili konvulzije. Svi pacijenti su imali CrCl ≥ 50 mL/min.

U otvorenoj, randomizovanoj studiji faze 3 (MURANO), incidenca TLS bila je 3% (6/194) kod pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba. Nakon što je 77/389 pacijenata bilo uključeno u studiju, protokol je izmenjen kako bi uključio trenutno važeće mere za profilaksu i mere praćenja TLS opisane u odeljku „Doziranje“ (videti odeljak 4.2). Svi događaji TLS su se desili tokom faze titracije doze venetoklaksa i razrešeni su u roku od dva dana. Svih šest pacijenata je završilo titraciju doze i dostiglo preporučenu dnevnu dozu od 400 mg venetoklaksa. Nije uočena pojava klinički manifestnog TLS kod pacijenata koji su se pridržavali trenutno važeće petonedeljne šeme titracije doze, mera za profilaksu i mera praćenja TLS (videti odeljak 4.2). Stope laboratorijskih odstupanja stepena ≥ 3 relevantnih za TLS bile su hiperkalemija 1%, hiperfosfatemija 1% i hiperurikemija 1%.

U otvorenoj, randomizovanoj studiji faze 3 (CLL14) incidenca TLS iznosila je 1,4% (3/212) kod pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba. Sva tri slučaja TLS povukla su se i nisu dovela do povlačenja iz ispitivanja. U dva slučaja primena obinutuzumaba je bila odložena zbog TLS.

Tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet, TLS je prijavljen, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, nakon jedne doze venetoklaksa od 20 mg (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Akutna mijeloidna leukemija

U randomizovanoj studiji faze 3 (VIALE-A) primene venetoklaksa u kombinaciji sa azacitidinom, incidenca TLS je iznosila 1,1% (3/283, 1 klinički manifestan slučaj TLS). Studija je zahtevala smanjenje broja belih krvnih zrnaca na < 25 x 10^9/L pre uvođenja lečenja venetoklaksom i šemu titracije doze uz standardne mere profilakse i praćenja (videti odeljak 4.2). Svi događaji TLS su se pojavili tokom faze titracije doze.

U studiji M14-358 nije prijavljen nijedan događaj laboratorijski utvrđenog ili klinički manifestnog TLS kod lečenja venetoklaksom u kombinaciji sa decitabinom.

Neutropenija i infekcije

Neutropenija predstavlja identifikovani rizik lečenja lekom Venclyxto.

Hronična limfocitna leukemija

U studiji CLL14, neutropenija (bilo kog stepena) prijavljena je kod 58% pacijenata u grupi lečenoj kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba. Primena je privremeno prekinuta kod 41% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba, dok je lečenje venetoklaksom zbog neutropenije trajno prekinulo 2% pacijenata. Neutropenija 3. stepena prijavljena je kod 25% pacijenata, a neutropenija 4. stepena kod 28% pacijenata. Medijana trajanja neutropenije 3. ili 4. stepena iznosila je 22 dana (raspon: 2 do 363 dana). Febrilna neutropenija prijavljena je kod 6% pacijenata, infekcije ≥ 3. stepena kod 19% pacijenata, a ozbiljne infekcije kod 19% pacijenata. Smrtni slučajevi zbog infekcije zabeleženi su kod 1,9% pacijenata za vreme lečenja i 1,9% pacijenata nakon obustave lečenja.

U studiji MURANO, neutropenija (svi stepeni) je prijavljena kod 61% pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba. Kod 43% pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba došlo je do privremenog prekida primene i kod 3% pacijenata trajno je obustavljena primena venetoklaksa zbog pojave neutropenije. Neutropenija stepena 3 prijavljena je kod 32% pacijenata, a neutropenija stepena 4 prijavljena je kod 26% pacijenata. Medijana trajanja neutropenije stepena 3 ili 4 iznosila je 8 dana (opseg: 1 do 712 dana). Pri lečenju kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba, febrilna neutropenija je prijavljena kod 4% pacijenata, infekcije stepena ≥ 3 kod 18% pacijenata, a ozbiljne infekcije kod 21% pacijenata.

Akutna mijeloidna leukemija

U studiji VIALE-A, neutropenija ≥ 3. stepena je prijavljena kod 45% pacijenata. Sledeće je takođe prijavljeno u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i azacitidina u odnosu na grupu koja je primala placebo i azacitidin: febrilna neutropenija 42% u odnosu na 19%, infekcije ≥ 3. stepena 64% u odnosu na 51% i ozbiljne infekcije 57% u odnosu na 44%.

U studiji M14-358, neutropenija je prijavljena kod 35% (svi stepeni) i 35% (3. ili 4. stepen) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i decitabina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za venetoklaks. Pacijente koji se predoziraju treba pažljivo pratiti i obezbediti primerenu suportivnu terapiju. Tokom faze titracije doze, terapiju treba obustaviti, a pacijenta pažljivo pratiti da se uoče eventualni znakovi i simptomi TLS (povišena telesna temperatura, jeza, mučnina, povraćanje, konfuzija, otežano disanje, konvulzije, nepravilan puls, taman ili zamućeni urin, neuobičajeni zamor, bol u mišićima ili zglobovima, bol i napetost u abdomenu) uz ostale simptome i znake toksičnosti (videti odeljak 4.2). Zbog velikog volumena distribucije venetoklaksa i njegovog ekstenzivnog vezivanja za proteine, malo je verovatno da dijaliza može u značajnijoj meri ukloniti venetoklaks.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, ostali antineoplastici

ATC šifra: L01XX52

Mehanizam dejstva

Venetoklaks je snažan, selektivni inhibitor B-ćelijskog limfoma (BCL)-2, koji je anti-apoptotički protein. U ćelijama HLL i AML primećena je prekomerna ekspresija BCL-2 čime se posreduje preživljavanje tumorskih ćelija, što se dovodi u vezu i sa rezistencijom na hemioterapiju. Venetoklaks se vezuje direktno za BH3-vezujući usek na BCL-2, izmeštajući pro-apoptotičke proteine poput BIM koji sadrži BH3 motiv, da bi tako inicirao permeabilizaciju (propustljivost) spoljašnje mitohondrijalne membrane (engl. *mitochondrial outer membrane permeabilization*, MOMP), aktivaciju kaspaze i programiranu ćelijsku smrt. U pretkliničkim ispitivanjima venetoklaks je pokazao citotoksičnu aktivnost u tumorskim ćelijama koje prekomerno eksprimiraju BCL-2.

Farmakodinamska dejstva

Elektrofiziologija srca

Dejstvo ponavljanih doza venetoklaksa do 1200 mg jednom dnevno na QTc interval procenjivano je u otvorenom ispitivanju sa samo jednom studijskom grupom od 176 pacijenata. Venetoklaks nije delovao na QTc interval i nije bilo uzročno-posledične veze između izlaganja venetoklaksu i promena u QTc intervalu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hronična limfocitna leukemija

Primena venetoklaksa u kombinaciji sa obinutuzumabom za terapiju pacijenata sa prethodno nelečenom HLL – studija BO25323 (CLL14)

U randomizovanoj (1:1), multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 3 procenjivane su efikasnost i bezbednost primene kombinacije venetoklaksa i obinutuzumaba u odnosu na primenu kombinacije obinutuzumaba i hlorambucila kod pacijenata sa prethodno nelečenom HLL i komorbiditetima (ukupan rezultat na skali za kumulativnu procenu bolesti [engl. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS] > 6 ili klirens kreatinina [CrCl] < 70 mL/min). Pacijentima u studiji procenjen je rizik od TLS i u skladu sa njim su primili profilaksu pre primene obinutuzumaba. Svi pacijenti su primili obinutuzumab u dozi od 100 mg 1. dana 1. ciklusa, a zatim dozu od 900 mg, koja se mogla primeniti 1. dana ili 2. dana. Nakon toga su primili dozu od 1000 mg 8. i 15. dana 1. ciklusa i 1. dana svakog sledećeg ciklusa, do ukupno 6 ciklusa. Na 22. dan 1. ciklusa pacijenti u grupi lečenoj kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba započeli su šemu petonedeljne titracije doze venetoklaksa, koja je trajala do 28. dana 2. ciklusa. Nakon završetka titracije doze prema šemi pacijenti su nastavili da primaju venetoklaks u dozi od 400 mg jednom dnevno, počevši od 1. dana 3. ciklusa do poslednjeg dana 12. ciklusa. Svaki ciklus je trajao 28 dana. Pacijenti randomizovani u grupu koja je primala kombinaciju obinutuzumaba i hlorambucila su oralno uzimali 0,5 mg/kg hlorambucila 1. i 15. dana od 1. do 12. ciklusa. Po završetku terapije, nastavilo se sa praćenjem pacijenata u pogledu progresije bolesti i ukupnog preživljavanja.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su slične između ispitivanih grupa. Medijana starosne dobi iznosila je 72 godine (raspon: 41 do 89 godina); 89% bili su pripadnici bele rase, 67% muškarci, 36% je imalo bolest stepena B, a 43% bolest stepena C prema Binet klasifikaciji. Medijana CIRS rezultata iznosila je 8,0 (raspon: 0 do 28), a 58% pacijenata imalo je CrCl < 70 mL/min. Delecija 17p pronađena je kod 8% pacijenata, *TP53* mutacije kod 10% pacijenata, delecija 11q kod 19% pacijenata, a

nemutiran gen *IgVH* kod 57% pacijenata. Medijana trajanja praćenja u vreme primarne analize iznosila je 28 meseci (raspon: 0 do 36 meseci).

Medijana broja limfocita na početku studije u obe grupe je iznosila 55 x 10^9 ćelija/L. Na 15. dan 1. ciklusa, medijana broja smanjila se na 1,03 x 10^9 ćelija/L (raspon: 0,2 do 43,4 x 10^9 ćelija/L) u grupi koja je primala kombinaciju obinutuzumaba i hlorambucila i 1,27 x 10^9 ćelija/L (raspon: 0,2 do 83,7 x 10^9 ćelija/L) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i obinutuzumaba.

Preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) procenjivali su istraživači na osnovu smernica radne grupe koju je sponzorisao Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG), koje je ažurirala Međunarodna radionica za hroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL) (2008.).

Tokom primarne analize (datum preseka podataka: 17. avgust 2018. godine), 14% (30/216) pacijenata u grupi lečenoj kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba imalo je događaj PFS progresije bolesti ili smrtnog ishoda u poređenju sa 36% (77/216) u grupi lečenoj kombinacijom obinutuzumaba i hlorambucila, prema proceni ispitivača (odnos rizika [engl. *hazard ratio,* HR]: 0,35 [95% interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifikovan *log-rank* test). Medijana PFS nije bila postignuta ni u jednog grupi.

Preživljavanje bez progresije bolesti procenjivao je i jedan nezavisni odbor za procenu (engl. *Independent Review Committee,* IRC) i bilo je u skladu sa PFS prema proceni ispitivača.

Stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema proceni ispitivača bila je 85% (95% CI: 79,2; 89,2) i 71% (95% CI: 64,8; 77,2) u grupi lečenoj kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba, odnosno kombinacijom obinutuzumaba i hlorambucila ($p = 0,0007$, *Cochran-Mantel-Haenszel*-ovtest). Prema proceni ispitivača, stopa potpune remisije i potpune remisije uz nepotpun oporavak koštane srži (engl. *complete remission + complete remission with incomplete marrow recovery*, CR + CRi) iznosila je 50% u grupi lečenoj kombinacijom venetoklaksa i obinutuzumaba, odnosno 23% u grupi lečenoj kombinacijom obinutuzumaba i hlorambucila ($p < 0,0001$, *Cochran-Mantel-Haenszel*-ov test).

Minimalna rezidualna bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) na kraju lečenja procenjivala se testom lančane reakcije polimeraze uz primenu oligonukleotida specifičnih za alel (engl. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*, ASO-PCR). Negativan nalaz na MRD definisao se kao manje od jedne ćelije HLL na 10^4 leukocita. Stopa negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi iznosila je 76% (95% CI: 69,2; 81,1) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i obinutuzumaba u poređenju sa 35% (95% CI: 28,8; 42,0) u grupi koja je primala kombinaciju obinutuzumaba i hlorambucila ($p < 0,0001$). Prema planu ispitivanja, MRD u koštanoj srži procenjivala se samo kod pacijenata sa odgovorom (CR/CRi i delimična remisija [PR]). Stope negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži iznosile su 57% (95% CI: 50,1; 63,6) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i obinutuzumaba i 17% (95% CI: 12,4; 22,8) u grupi koja je primala kombinaciju obinutuzumaba i hlorambucila ($p < 0,0001$).

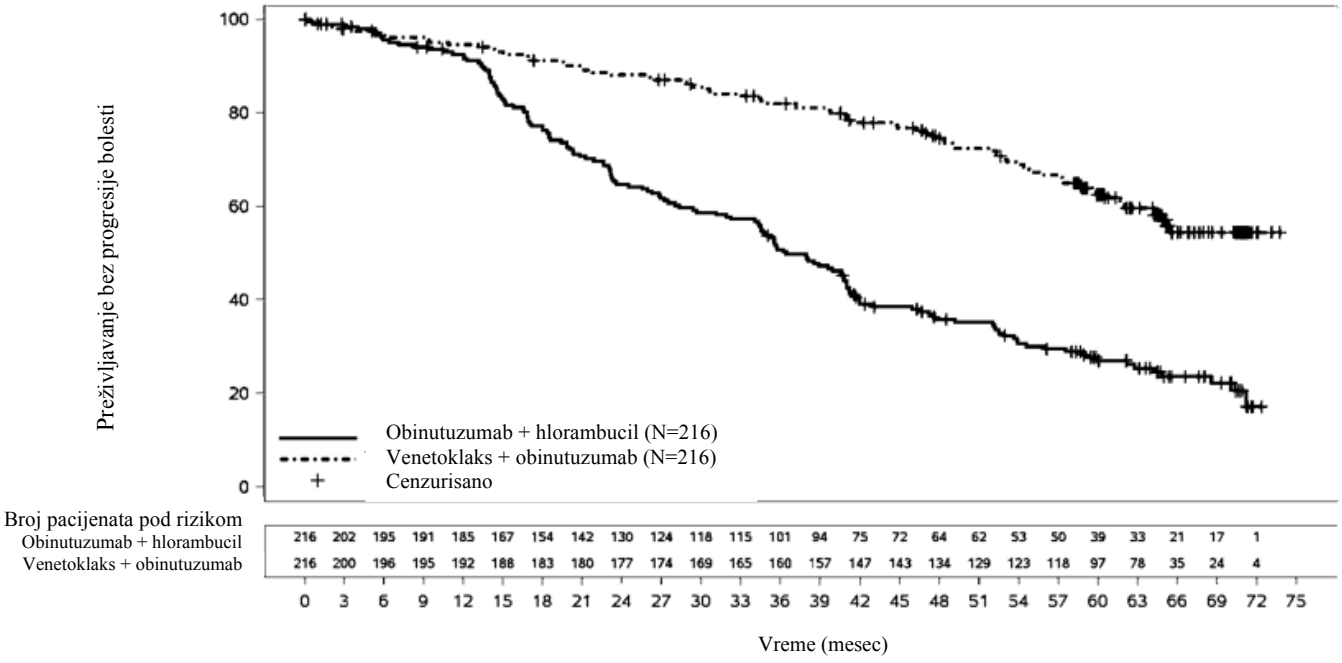
Šezdesetpetomesečno praćenje

Efikasnost je procenjena nakon medijane praćenja od 65 meseci (datum preseka podataka: 8. novembar 2021. godine). Rezultati efikasnosti za 65 meseci praćenja u ispitivanju CLL14 prikazani su u Tabeli 10. *Kaplan-Meier*-ova kriva PFS prema proceni ispitivača prikazana je na Slici 1.

Tabela 10: Rezultati efikasnosti prema proceni ispitivača u ispitivanju CLL14 (praćenje tokom 65 meseci)

Parametar praćenja ishoda	**Venetoklaks** u kombinaciji sa **obinutuzumabom N = 216**	**Obinutuzumab u kombinaciji sa hlorambucilom N = 216**
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	80 (37)	150 (69)
Medijana, meseci (95% CI)	NP (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Odnos rizika, stratifikovan (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Ukupno preživljavanje		
Broj događaja (%)	40 (19)	57 (26)
Odnos rizika, stratifikovan (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI = interval pouzdanosti; NE (engl. *not evaluable*) = ne može se proceniti; NP = nije postignut		

Slika 1: *Kaplan-Meier*-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (populacija uključena u ispitivanje) prema proceni ispitivača u ispitivanju CLL14 sa šezdesetpetomesečnim praćenjem



Koristan učinak na PFS primenom kombinacije venetoklaksa i obinutuzumaba u odnosu na primenu kombinacije obinutuzumaba i hlorambucila zapažen je u svim procenjenim podgrupama pacijenata, uključujući visokorizične pacijente sa delecijom 17p i/ili mutacijom gena *TP53* i/ili nemutiranim genom *IgVH.*

Primena venetoklaksa u kombinaciji sa rituksimabom za lečenje pacijenata sa HLL koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju - studija GO28667 (MURANO)

U randomizovanoj (1:1), multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 3 procenjivane su efikasnost i bezbednost primene kombinacije venetoklaksa i rituksimaba u odnosu na primenu kombinacije bendamustina i rituksimaba kod pacijenata sa prethodno lečenom HLL. Pacijenti u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba su završili petonedeljnu šemu titracije doze leka Venclyxto i potom primali dozu od 400 mg jednom dnevno tokom 24 meseca, počevši od 1. dana 1. ciklusa primene rituksimaba, ukoliko nije došlo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Nakon završene petonedeljne šeme titracije doze, rituksimab je uveden u terapiju u dozi od 375 mg/m^2 u 1. ciklusu i u dozi od 500 mg/m^2 od 2. do 6. ciklusa. Svaki ciklus je trajao 28 dana. Pacijenti randomizovani u grupu koja je primala kombinaciju bendamustina i

rituksimaba primali su bendamustin u dozi od 70 mg/m^2 1. i 2. dana tokom 6 ciklusa i rituksimab na prethodno opisan način.

Medijana starosne dobi je iznosila 65 godina (opseg: 22 do 85); 74% bili su muškarci, a 97% je bilo bele rase. Medijana vremena od postavljanja dijagnoze je iznosila 6,7 godina (opseg: 0,3 do 29,5). Medijana broja prethodno primenjenih linija terapije iznosila je 1 (opseg: 1 do 5) i uključivala je alkilirajuće agense (94%), anti-CD20 antitela (77%), inhibitore signalnih puteva B-ćelijskih receptora (2%) i analoge purina (81%, uključujući 55% pacijenata koji su primali hemioterapijski protokol: fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab (FCR)). Na početku studije, 47% pacijenata imalo je jedan ili više čvorova ≥ 5 cm i 68% je imalo apsolutni broj limfocita (ABL) ≥ 25 x 10^9/L. Delecija 17p je detektovana kod 27% pacijenata, *TP53* mutacije kod 26%, 11q delecija kod 37%, a nemutirani *IgVH* gen kod 68% pacijenata. Medijana vremena praćenja za primarnu analizu iznosila je 23,8 meseci (opseg: 0,0 do 37,4 meseca).

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) procenjivano je od strane istraživača primenom smernica radne grupe koju je sponzorisao Nacionalni institut za rak (NCI-WG) koje su ažurirane od strane Međunarodne radionice za hroničnu limfocitnu leukemiju (IWCLL) (2008).

U vreme primarne analize (datum preseka podataka: 8 maj 2017. godine), kod 16% (32/194) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba su zabeleženi događaji PFS u poređenju sa 58% (114/195) u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba (odnos rizika: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25]; P < 0,0001, stratifikovan *log-rank* test). Događaji PFS su uključivali 21 događaj progresije bolesti i 11 smrtnih ishoda u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 98 događaja progresije bolesti i 16 smrtnih ishoda u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba. Medijana PFS nije postignuta u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba, dok je u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba iznosila 17,0 meseci (95% CI: 15,5; 21,6).

U grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba dvanaestomesečna i dvadesetčetvoromesečna procena PFS je iznosila 93% (95% CI: 89,1; 96,4) odnosno 85% (95% CI: 79,1; 90,6), dok je u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba iznosila 73% (95% CI: 65,9; 79,1), odnosno 36% (95% CI: 28,5; 44,0).

Rezultati efikasnosti za primarnu analizu su takođe procenjivani od strane nezavisnog odbora za procenu (IRC) i pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 81% kod pacijenata lečenih kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba (odnos rizika: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28]; p<0,0001).

Prema proceni istraživača kod pacijenata koji su lečeni kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba ORR je iznosila 93% (95% CI: 88,8; 96,4) sa stopom CR + CRi od 27%, stopom nodularne delimične remisije (engl. *nodular partial remission*, nPR) od 3% i stopom PR od 63%. Kod pacijenata koji su lečeni kombinacijom bendamustina i rituksimaba ORR je iznosila 68% (95% CI: 60,6; 74,2) sa stopom CR + CRi od 8%, stopom nPR od 6% i stopom PR od 53%. Medijana trajanja odgovora (engl. *duration of response,* DOR) nije postignuta sa medijanom praćenja od približno 23,8 meseci. Prema proceni IRC kod pacijenata koji su lečeni kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba ORR je iznosila 92% (95% CI: 87,6; 95,6), sa stopom CR + CRi od 8%, stopom nPR od 2% i stopom PR od 82%. Prema proceni IRC kod pacijenata koji su lečeni kombinacijom bendamustina i rituksimaba je iznosila 72% (95% CI: 65,5; 78,5), sa stopom CR + CRi od 4%, stopom nPR od 1% i stopom PR od 68%. Nepodudaranje između stope potpune remisije prema proceni IRC i stope potpune remisije prema proceni istraživača je posledica interpretacije rezidualne adenopatije na snimcima kompijuterizovane tomografije (CT). Osamnaest pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i tri pacijenta u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba su imali negativan nalaz u koštanoj srži i limfne čvorove veličine < 2 cm.

MRD na kraju kombinovane terapije bila je procenjena korišćenjem ASO-PCR i/ili protočne (engl. *flow*) citometrije. Negativan nalaz na MRD definisan je kao manje od jedne ćelije HLL na 10^4 leukocita. Stopa negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi je iznosila 62% (95% CI: 55,2; 69,2) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba, dok je u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba iznosila 13% (95% CI: 8,9; 18,9). Među pacijentima za koje su bili dostupni nalazi testiranja na MRD u perifernoj krvi, 72% (121/167) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i

rituksimaba i 20% (26/128) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba je bilo negativno na MRD. Stopa negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži je iznosila 16% (95% CI: 10,7; 21,3) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba, a u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba iznosila je 1% (95% CI: 0,1; 3,7). Među pacijentima za koje su bili dostupni nalazi testiranja na MRD u koštanoj srži, 77% (30/39) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 7% (2/30) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba je bilo negativno na MRD.

Medijana ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) nije postignuta ni u jednoj grupi koja je lečena. Do smrti je došlo kod 8% (15/194) pacijenata koji su lečeni kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba i 14% (27/195) pacijenata koji su lečeni kombinacijom bendamustina i rituksimaba (odnos rizika: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Do datuma preseka podataka, 12% (23/194) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 43% (83/195) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba započelo je primenu nove terapije za leukemiju ili je preminulo (stratifikovani odnos rizika: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Medijana vremena do početka nove terapije za leukemiju ili smrti nije postignuta u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba, a u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba je iznosila 26,4 meseca.

Pedesetdevetomesečno praćenje

Efikasnost je procenjena nakon medijane praćenja od 59 meseci (datum preseka podataka: 8. maj 2020. godine). Rezultati efikasnosti za 59 meseci praćenja u studiji MURANO prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti prema proceni istraživača u studiji MURANO (praćenje tokom 59 meseci)

Parametar praćenja ishoda	**Venetoklaks u kombinaciji sa rituksimabom N = 194**	**Bendamustin u kombinaciji sa rituksimabom N = 195**
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)[a]	101 (52)	167 (86)
Medijana, meseci (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Odnos rizika, stratifikovan (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Ukupno preživljavanje		
Broj događaja (%)	32 (16)	64 (33)
Odnos rizika (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
Šezdesetomesečna procena, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Vreme do sledeće terapije za leukemiju		
Broj događaja (%)[b]	89 (46)	149 (76)
Medijana, meseci (95% CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Odnos rizika, stratifikovan (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
Negativan nalaz na MRD[c]		
Periferna krv na kraju lečenja, n (%)[d]	83 (64)	NP[f]
Trogodišnja procena PFS od završetka lečenja, % (95% CI)[e]	61 (47,3; 75,2)	NP[f]
Trogodišnja procena OS od završetka lečenja, % (95% CI)[e]	95 (90,0; 100,0)	NP[f]

CI = interval pouzdanosti; MRD = minimalna rezidualna bolest; NE (engl. *not evaluable*) = ne može se proceniti; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; NP = nije primjenjivo.

[a]Usled progresije bolesti bilo je 87 događaja u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 148 događaja u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba, a usled smrti bilo je 14 događaja u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 19 događaja u grupi koja je primala kobinaciju bendamustina i rituksimaba.

[b]Usled započinjanja nove terapije za leukemiju bilo je 68 događaja u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 123 događaja u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba, a usled smrti bilo je 21 događaj u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 26 događaja u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba.

[c]Minimalna rezidualna bolest bila je procenjena korišćenjem lančane reakcije polimerazom uz primenu alel specifičnih oligonukleotida (ASO-PCR) i/ili protočne citometrije. Granična vrednost za negativan status je bila jedna ćelija HLL na 10^4 leukocita.

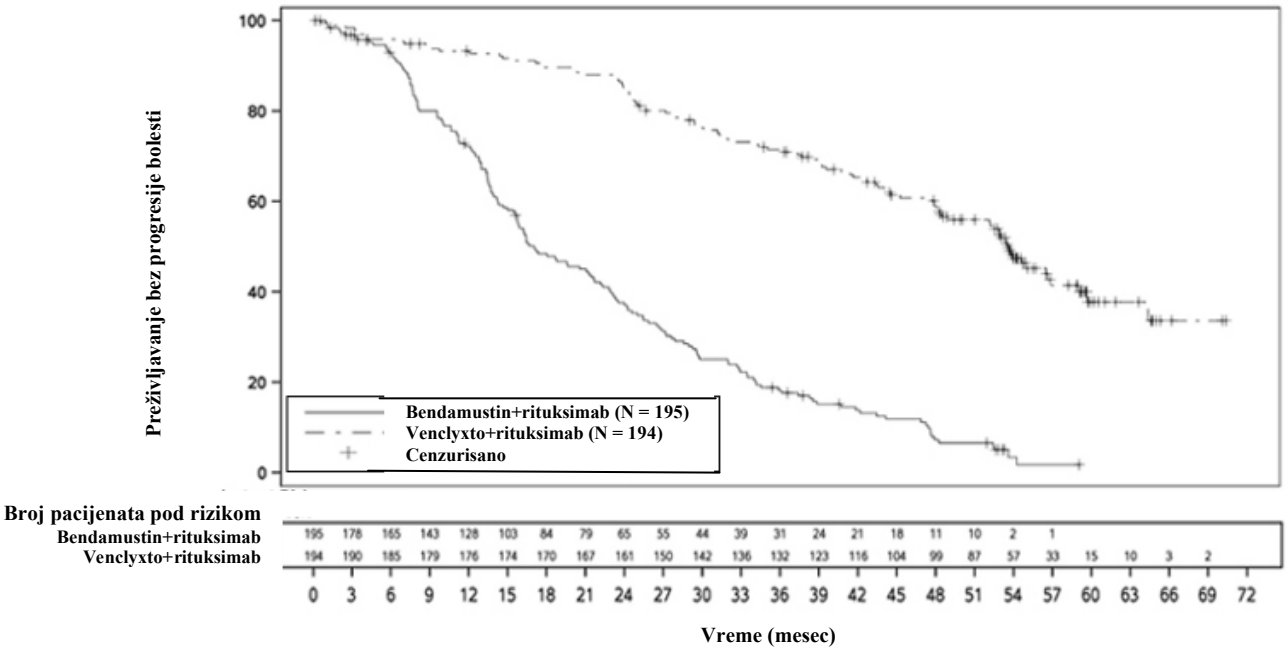
[d]Kod pacijenata koji su završili lečenje venetoklaksom bez progresije bolesti (130 pacijenata).

[e]Kod pacijenata koji su završili lečenje venetoklaksom bez progresije bolesti i koji su imali negativan nalaz na MRD (83 pacijenta).
[f]Nema ekvivalenta za posetu na kraju lečenja u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba.

Ukupno 130 pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba je završilo 2 godine lečenja venetoklaksom bez progresije bolesti. Za ove pacijente trogodišnja procena PFS nakon lečenja je iznosila 51% (95% CI: 40,2; 61,9).

Kaplan-Meier-ova kriva za PFS procenjeno od strane istraživača je prikazana na Slici 2.

Slika 2: *Kaplan-Meier*-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (populacija uključena u ispitivanje) procenjenog od strane istraživača u MURANO studiji (datum preseka podataka: 8. maj 2020. godine) sa pedesetdevetomesečnim praćenjem

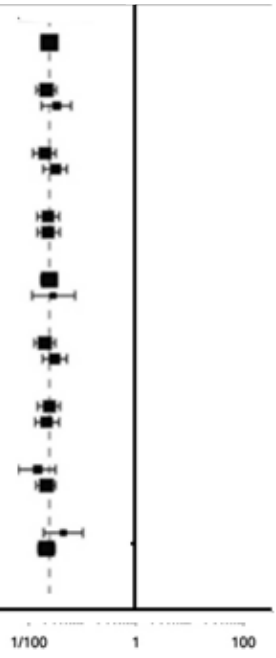


Rezultati analiza podgrupa pacijenata

Uočena korist za PFS uz primenu kombinacije venetoklaksa i rituksimaba u poređenju sa primenom kombinacije bendamustina i rituksimaba je konzistentno bila primetna u svim podgrupama procenjenih pacijenata, uključujući pacijente pod povećanim rizikom koji imaju deleciju 17p/*TP53* mutaciju i/ili nemutirani *IgVH* gen (Slika 3).

Slika 3: *Forest plot* dijagram za preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) procenjeno od strane istraživača u podgrupama u MURANO studiji (datum preseka podataka: 8. maj 2020. godine) sa pedesetdevetomesečnim praćenjem.

		Bendamustin + rituksimab (N=195)		Venetoklaks + rituksimab (N=194)			
Podgrupe	**Ukupno n**	**n**	**Medijana (meseci)**	**n**	**Medijana (meseci)**	**Odnos rizika**	**Wald-ov 95% CI**
Svi pacijenti	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)
Delecija 17p (centralna laboratorija)							
Normalan nalaz	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)
Izmenjen nalaz	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)
p53 mutacija i/ili delecija 17p (centralna laboratorija)							
Bez mutacija	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)
Mutacija	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)
Starosna grupa 65 (godine)							
<65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14; 0,29)
≥65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14; 0,30)
Starosna grupa 75 (godine)							
<75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16; 0,28)
≥75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12; 0,51)
Broj prethodnih režima							
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13; 0,26)
>1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17; 0,38)
Opterećenje tumorskom masom (limfni čvorovi najvećeg dijametra)							
<5	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14; 0,30)
≥5	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13; 0,29)
Početni status mutacije IgVH gena							
Mutacija	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)
Bez mutacije	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)
Refraktorna bolest u odnosu na relaps pri poslednjoj prethodnoj terapiji							
Refraktorna bolest	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)
Relaps	330	166	18,6	164	53,8	0.19	(0.14; 0,25)

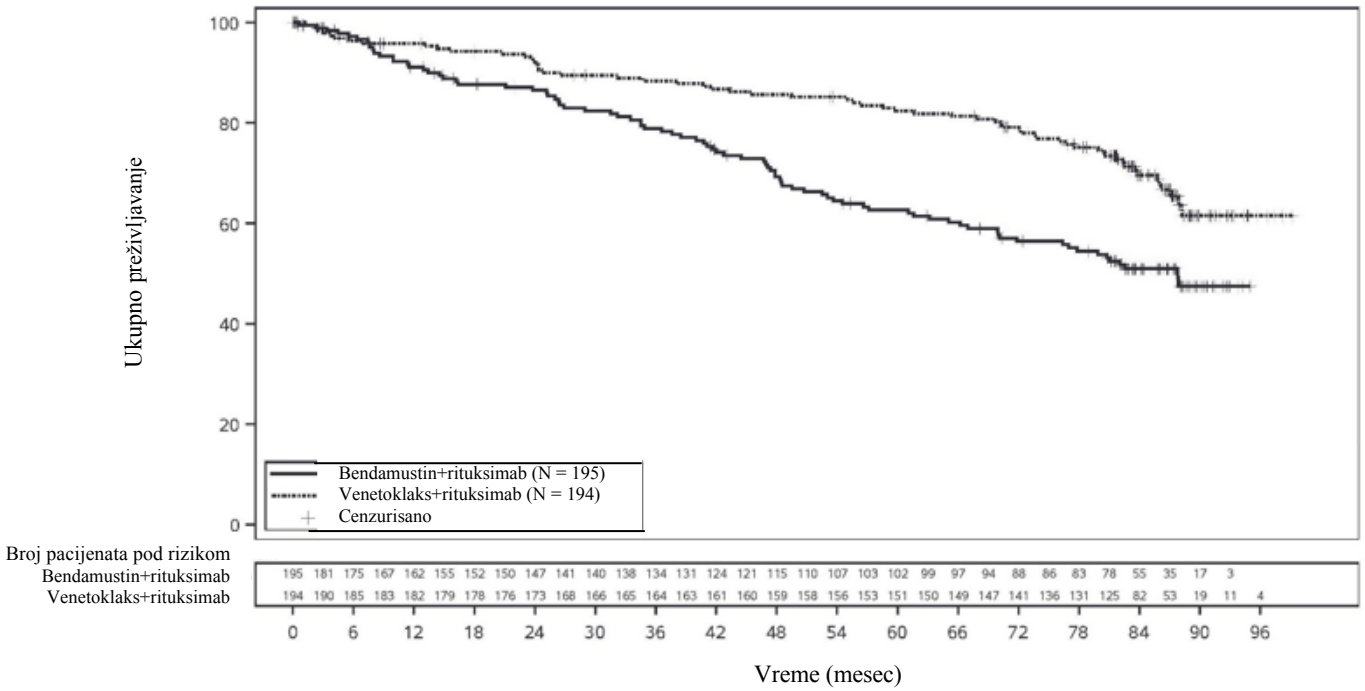


Status delecije 17p je određen na osnovu rezultata analize centralne laboratorije.
Nestratifikovani odnos rizika je u logaritamskoj skali prikazan na x-osi.
NE (engl. *not evaluable*) = ne može se proceniti.

Konačna analiza ukupnog preživljavanja (osamdesetšestomesečno praćenje)

U vreme konačne analize ukupnog preživljavanja (datum preseka podataka: 3. avgust 2022. godine), ukupno 144 randomizovanih pacijenata bilo je sa smrtnih ishodom; 60/194 pacijenata (31%) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba i 84/195 pacijenata (43%) u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba. Medijana ukupnog preživljavanja nije postignuta u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i rituksimaba, a u grupi koja je primala kombinaciju bendamustina i rituksimaba iznosila je 88 meseci. Procenjeni rizik od smrti smanjen je za 47% za pacijente lečene kombinacijom venetoklaksa i rituksimaba (stratifikovani HR = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). Konačna analiza ukupnog preživljavanja nije bila kontrolisana greškom tipa I. *Kaplan-Meier*-ova kriva ukupnog preživljavanja prikazana je na slici 4.

Slika 4: *Kaplan-Meier*-ova kriva ukupnog preživljavanja (populacija uključena u ispitivanje) u MURANO ispitivanju (datum preseka podataka: 3. avgust 2022. godine) sa praćenjem od 86 meseci



Primena venetoklaksa u monoterapiji za lečenje pacijenata sa HLL koji imaju deleciju 17p ili TP53 mutaciju - studija M13-982

Bezbednost i efikasnost primene venetoklaksa kod 107 pacijenata sa prethodno lečenom HLL i delecijom 17p procenjivani su u otvorenom multicentričnom ispitivanju (M13-982) sa jednom grupom. Pacijenti su pratili program titracije doze od 4 do 5 nedelja počevši od 20 mg sa povećanjima doze do 50 mg, 100 mg, 200 mg i na kraju 400 mg jednom dnevno. Pacijenti su nastavljali da primaju venetoklaks u dozi od 400 mg jednom dnevno do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Medijana starosne dobi pacijenata bila je 67 godina (raspon: 37 do 85 godina); 65% su bili muškarci, 97% pripadnici bele rase. Medijana vremena od postavljanja dijagnoze bila je 6,8 godina (raspon: 0,1 do 32 godine; N=106). Medijana broja prethodnih anti-HLL terapija iznosila je 2 (raspon: 1 do 10 terapija); 49,5% su prethodno primali analog nukleozida, 38% rituksimab, a 94% su prethodno primali alkilirajući agens (uključujući 33% koji su prethodno primali bendamustin). Na početku ispitivanja, 53% pacijenata su imali jedan ili više limfnih čvorova veličine $\geq$ 5 cm, a 51% su imali ABL $\geq$ 25 x 10^9/L. Od svih pacijenata, 37% (34/91) su bili refraktarni na fludarabin, 81% (30/37) su imali nemutirani *IgVH* gen, a 72% (60/83) su imali *TP53* mutaciju. U trenutku procene, medijana vremena na terapiji iznosila je 12 meseci (raspon: 0 do 22 meseca).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema proceni nezavisnog odbora za procenu (IRC) primenom NCI-WG smernica koje je ažurirala IWCLL (2008). Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 12. Podaci o efikasnosti prikazani su za 107 pacijenata zaključno sa 30. aprilom 2015. Dodatno, bilo je uključeno još 51 pacijenata u kohortu proširenu u cilju ispitivanja bezbednosti. Rezultati efikasnosti procenjeni od strane istraživača prikazani su za 158 pacijenata sa kasnijim datumom preseka podataka, 10. junom 2016. Medijana vremena na terapiji za ovih 158 pacijenata bila je 17 meseci (raspon: 0 do 34 meseca).

Tabela 12: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa prethodno lečenom HLL i sa delecijom 17p (studija M13-982)

Parametar praćenja ishoda	**Procena IRC (N=107)[a]**	**Procena istraživača (N=158)[b]**
Datum do koga su prikupljeni rezultati	30. april 2015.	10. jun 2016.
ORR, % (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, meseci, medijana (95% CI)	NP	27,5 (26,5; NP)
PFS, % (95% CI) dvanaestomesečna procena dvadesetčetvoromesečna procena	 72 (61,8; 79,8) ND	 77 (69,1; 82,6) 52 (43, 61)
PFS, meseci, medijana (95% CI)	NP	27,2 (21,9; NP)
TTR, meseci, medijana (raspon)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

[a]Jedan pacijent nije imao deleciju 17p.
[b]Uključuje dodatnog 51 pacijenata iz proširene kohorte za procenu bezbednosti.
CI = interval pouzdanosti; CR = kompletna remisija; CRi = kompletna remisija sa nekompletnim oporavkom koštane srži; DOR = trajanje odgovora; IRC = nezavisni odbor za procenu; nPR = nodularni PR; ND = nije dostupno; NP = nije postignuto; ORR = sveukupna stopa odgovora; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti, PR = parcijalna remisija; TTR = vreme do prvog odgovora.

Minimalna rezidualna bolest (MRD) procenjivana je primenom protočne (engl. *flow*) citometrije kod 93 od 158 pacijenata koji su postigli kompletnu remisiju (CR), kompletnu remisiju sa nekompletnim oporavkom koštane srži (CRi) ili parcijalnu remisiju (PR) sa ograničenom preostalom bolešću uz terapiju venetoklaksom. Negativan nalaz na MRD definisan je kao rezultat ispod 0,0001 (<1 HLL ćelija na 10^4 leukocita u uzorku). Dvadeset sedam procenata (42/158) pacijenata imalo je negativan nalaz na MRD u perifernoj krvi, uključujući i 16 pacijenata koji su takođe imali negativan nalaz na MRD i u koštanoj srži.

Primena venetoklaksa u monoterapiji za lečenje pacijenata sa HLL kod kojih terapija inhibitorom signalnog puta B-ćelijskih receptora nije uspela - studija M14-032

Efikasnost i bezbednost primene venetoklaksa kod pacijenata sa HLL koji su prethodno lečeni ibrutinibom ili idelalisibom i kod kojih ova terapija nije uspela, procenjivani su u otvorenom, multicentričnom, nerandomizovanom ispitivanju faze 2 (M14-032). Pacijenti su primali venetoklaks po preporučenoj šemi za titraciju doze. Pacijenti su nastavili da primaju venetoklaks u dozi od 400 mg jednom dnevno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

U trenutku preseka podataka (26. jul 2017.), 127 pacijenata je bilo uključeno i primalo je venetoklaks. Od njih, 91 pacijent je ranije primao ibrutinib (Grupa A), a 36 je prethodno lečeno idelalisibom (Grupa B). Medijana starosne dobi je bila 66 godina (opseg: 28 do 85 godina), 70% su bili muškarci, a 92% pripadnici bele rase. Medijana vremena od postavljanja dijagnoze iznosila je 8,3 godine (opseg: 0,3 do 18,5 godina; N=96). Hromozomske aberacije bile su delecija 11q (34%, 43/127), delecija 17p (40%, 50/126), *TP53* mutacija (38%, 26/68) i nemutirani *IgVH* gen (78%, 72/92). Na početku studije, 41% pacijenata je imalo jedan ili više limfnih čvorova veličine ≥ 5 cm, a 31% pacijenata je imalo ABL ≥ 25 x 10^9/L. Medijana broja prethodnih onkoloških terapija bila je 4 (opseg: 1 do 15) kod pacijenata koji su primali ibrutinib, a 3 (opseg: 1 do 11) kod pacijenata koji su primali idelalisib. Sveukupno, 65% pacijenata je prethodno primalo analog nukleozida, 86% rituksimab, 39% druga monoklonska antitela, a 72% alkilirajući agens (uključujući 41% onih koji su primali bendamustin). U trenutku procene, medijana trajanja terapije venetoklaksom iznosila je 14,3 meseca (opseg: 0,1 do 31,4 meseci).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je ORR po IWCLL ažuriranim smernicama NCI-WG. Procena odgovora rađena je u 8. nedelji, 24. nedelji, a potom na svakih 12 nedelja.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti procenjeni od strane istraživača kod pacijenata kod kojih terapija inhibitorom signalnog puta B-ćelijskih receptora nije bila uspešna (studija M14-032)

Parametar praćenja ishoda	**Grupa A (neuspela terapija ibrutinibom) (N=91)**	**Grupa B (neuspela terapija idelalisibom) (N=36)**	**Ukupno (N=127)**
ORR, % (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) dvanaestomesečna procena dvadesetčetvrtomesečna procena	 75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	 80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	 77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, meseci, medijana (95% CI)	25 (19,2; NP)	NP (16,4; NP)	25 (19,6; NP)
OS, % (95% CI) dvanaestomesečna procena	 91 (82,8; 95,4)	 94,2 (78,6; 98,5)	 92 (85,6; 95,6)
TTR, meseci, medijana (opseg)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
status delecije 17p i/ili *TP53* mutacije ORR, % (95% CI)			
Da	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Ne	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = interval pouzdanosti; CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija sa nepotpunim oporavkom koštane srži, nPR = nodularni PR; NP = nije postignuto, ORR= stopa ukupnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti, PR = delimična remisija; TTR (engl. *time to first response*) = vreme do prvog odgovora.			

Podatke o efikasnosti potom je procenjivao IRC pokazujući kombinovanu ORR od 70% (Grupa A: 70%; Grupa B: 69%). Jedan pacijent (neuspela terapija sa ibrutinibom) postigao je potpunu remisiju sa nepotpunim oporavkom koštane srži. Stopa ukupnog odgovora za pacijente sa delecijom 17p i/ili *TP53* mutacijom iznosila je 72% (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) u Grupi A, a 67% (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) u Grupi B. Za pacijente bez delecije 17p i/ili *TP53* mutacije, ORR iznosila je 69% (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) u Grupi A, a 71% (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) u Grupi B.

Medijane OS i trajanja odgovora nisu postignute sa medijanom perioda praćenja od približno 14,3 meseca za Grupu A i 14,7 meseci za Grupu B.

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

Akutna mijeloidna leukemija

Primena venetoklaksa je ispitivan kod odraslih pacijenata starosti ≥ 75 godina ili koji su imali komorbiditete koji su onemogućavali podvrgavanje intenzivnoj indukcionoj hemioterapiji zasnovano na najmanje jednom

od sledećih kriterijuma: početni opšti status po ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skali od 2 – 3, težak srčani ili plućni komorbiditet, umereno oštećenje funkcije jetre, klirens kreatinina (CrCl) < 45 mL/min ili drugi komorbiditet.

Primena venetoklaksa u kombinaciji sa azacitidinom za lečenje pacijenata sa novodijagnostikovanom AML – studija M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A je bila randomizirana (2:1), dvostruko slepa, placebom kontrolirana studija faze 3 u kojoj je procenjivana efikasnost i bezbednost primene venetoklaksa u kombinaciji sa azacitidinom kod pacijenata sa novodijagnostikovanom AML koji nisu bili podobni za intenzivnu hemioterapiju.

Pacijenti u studiji VIALE-A završili su trodnevnu šemu dnevne titracije do konačne doze od 400 mg jednom dnevno tokom prvog dvadesetosmodnevnog ciklusa lečenja (videti odeljak 4.2) i primali su venetoklaks oralno u dozi od 400 mg jednom dnevno u narednim ciklusima. Azacitidin u dozi od 75 mg/m^2 bio je prmenjivan ili intravenski ili supkutano od 1. do 7. dana svakog dvadesetosmodnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa. Tokom titracije doze, pacijenti su primali profilaksu za TLS i bili su hospitalizovani radi praćenja. Jednom kada je procenom koštane srži potvrđena remisija, definisana kao manje od 5% blasta leukemije sa citopenijom 4. stepena nakon 1. ciklusa lečenja, primena venetoklaksa ili placeba je prekinuta do 14 dana ili do vrednosti ABN od ≥ 500/mikrolitar i broja trombocita od ≥ 50 × 10^3/mikrolitar. Kod pacijenata sa rezistentnom bolešću na kraju 1. ciklusa, procena koštane srži je izvršena nakon 2. ili 3. ciklusa i kada je to bilo klinički indikovano. Primena azacitidina nastavljena je istog dana kad i venetoklaksa ili placeba nakon privremenog prekida (videti odeljak 4.2). Smanjenje doze azacitidina uključeno je u kliničku studiju za zbrinjavanje usled hematološke toksičnosti (videti Sažetak karakteristika leka za azacitidin). Pacijenti su nastavili da primaju cikluse lečenja sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizovan je ukupno 431 pacijent: 286 u grupu koja je primala kombinaciju venetoklaksa i azacitidina i 145 u grupu koja je primala placebo i azacitidin. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su slične između grupe koja je primala kombinaciju venetoklaksa i azacitidina i grupe koja je primala placebo i azacitidin. Sveukupno, medijana starosti je iznosila 76 godina (raspon: 49 do 91 godina); 76% bili su pripadnici bele rase, 60% muškarci, a funkcionalni status po ECOG skali na početnoj proceni je bio 0 ili 1 za 55% pacijenata, 2 za 40% pacijenata i 3 za 5% pacijenata. 75% pacijenata je imalo *de novo* AML, a 25% sekundarni AML. Na početku, 29% pacijenata je imalo broj blasta koštane srži < 30%, 22% pacijenata je imalo broj blasta koštane srži ≥ 30% do < 50%, a 49% je imalo ≥ 50%. Srednji citogenetski rizik je bio prisutan kod 63%, a visok citogenetski rizik kod 37% pacijenata. Utvrđene su sledeće mutacije: *TP53* mutacije kod 21% (52/249), *IDH1* i/ili *IDH2* mutacije kod 24% (89/372), 9% (34/372) sa *IDH1* mutacijom; 16% (58/372) sa *IDH2* mutacijom, 16% (51/314) sa *FLT3* mutacijom i 18% (44/249) sa *NPM1* mutacijom.

Primarni parametri praćenja efikasnosti studije su bile ukupno preživljavanje (OS), mereno od datuma randomizacije do smrti iz bilo kog razloga i kompozitna stopa potpune remisije (potpuna remisija + potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike [CR+CRi]). Ukupna medijana trajanja praćenja u vreme analize iznosila je 20,5 meseci (raspon: < 0,1 do 30,7 meseci).

Primena kombinacije venetoklaksa i azacitidina je pokazao smanjenje rizika od smrti od 34% u poređenju sa primenom kombinacije placebo i azacitidin (p < 0,001). Rezultati su prikazani u Tabeli 14.

Tabela 14: Rezultati efiaksnosti u studiji VIALE-A

Parametar praćenja ishoda	**Kombinacija venetoklaks i azacitidin**	**Kombinacija placebo i azacitidin**
Ukupno preživljavanje[a]	(N = 286)	(N = 145)
Broj događaja n (%)	161 (56)	109 (75)
Medijana preživljavanja, meseci (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Odnos rizika[b] (95% CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-vrednost[b]	< 0,001	
Stopa CR+CRi[c]	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57; 73)	(16; 36)
p-vrednost[d]	< 0,001	

CI = interval pouzdanosti; CR = (potpuna remisija) definisana je kao apsolutni broj neutrofila > 1 000/mikrolitar, broj trombocita > 100 000/mikrolitar, nezavisno od transfuzije crvenih krvnih zrnaca i koštana srž sa < 5% blasta. Odsutnost cirkulišućih blasta i blasta sa *Auer*-ovim štapićima; odsutnost ekstramedularne bolesti; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike.

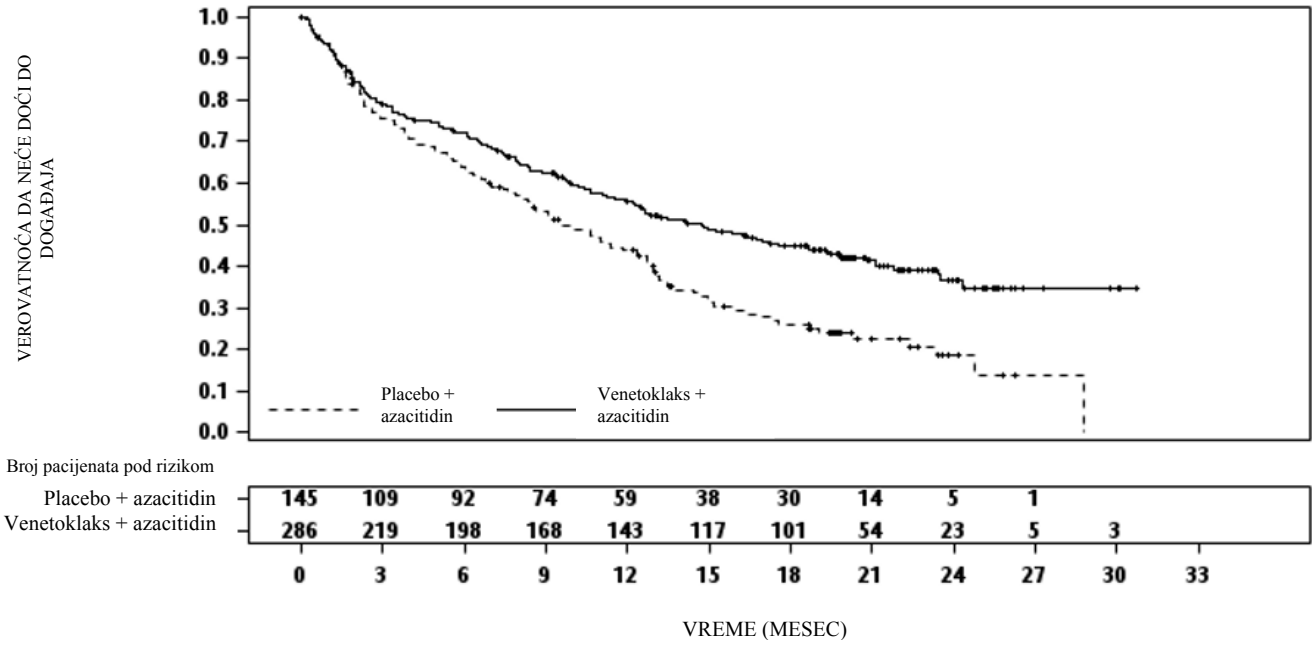
[a]*Kaplan-Meier*-ova procena u vreme druge *interim* analize (datum preseka podataka: 4. januar 2020. godine).

[b]Procena odnosa rizika (venetoklaks + azacitidin u odnosu na placebo + azacitidin) zasnivana je na *Cox*-ovom modelu proporcionalnog rizika stratifikovanom prema citogenetici (srednji rizik, visok rizik) i starosti (18 – <75, ≥ 75) kako je dodeljeno prilikom randomizacije; p-vrednost zasniva se na *log-rank* testu stratifikovanom prema istim faktorima.

[c]Stopa CR + CRi dobijena je iz planirane *interim* analize prvih 226 randomizovanih pacijenata sa 6 meseci praćenja u vreme prve *interim* analize (datum preseka podataka: 1. oktobar 2018. godine).

[d]p-vrednost je iz *Cochran□Mantel□Haenszel*-ovog testa stratifikovanog prema starosti (od 18 do <75, ≥ 75) i citogenetskom riziku (srednji rizik, visok rizik) kako je dodeljeno prilikom randomizacije.

Slika 5: *Kaplan-Meier*-ova kriva ukupnog preživljavanja u studiji VIALE-A



Ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti prikazani su u Tabeli 15.

Tabela 15: Dodatni prametri praćenja efikasnosti u studiji VIALE-A

Parametar praćenja ishoda	**Kombinacija venetoklaksa i azacitidina N = 286**	**Kombinacija placebo i azacitidin N = 145**
Stopa CR n (%) (95% CI)	105 (37) (31; 43)	26 (18) (12; 25)
p-vrednost[a]	< 0,001	
Medijana DOR[b], meseci (95% CI)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
Stopa CR+CRi n (%) (95% CI)	190 (66) (61; 72)	41(28) (21; 36)
Medijana DOR[b], meseci (95% CI)	17,5 (13,6; -)	13,4 (5,8; 15,5)
Stopa CR + CRi do početka 2. ciklusa n (%) (95% CI)	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
p-vrednost[a]	< 0,001	
Stopa nezavisnosti od transfuzije, trombociti n (%) (95% CI)	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
p-vrednost[a]	< 0,001	
Stopa nezavisnosti od transfuzije, eritrociti n (%) (95% CI)	171(60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
p-vrednost[a]	< 0,001	
CR + CRi stopa MRD odgovora[d] n (%) (95% CI)	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
p-vrednost[a]	< 0,001	
Preživljavanje bez događaja Broj događaja, n (%) Medijana preživljavanja bez događaja[e], meseci (95% CI)	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
Odnos rizika (95% CI)[c]	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrednost[c]	< 0,001	

CI = interval pouzdanosti, CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija uz nepotpun oporavak krvne slike; DOR = trajanje odgovora; MRD = minimalna/merljiva rezidualna bolest; n = broj odgovora ili broj događaja; - = nije postignuto.

CR (potpuna remisija) definisana je kao apsolutni broj neutrofila > 1 000/mikrolitar, broj trombocita > 100 000/mikrolitar, nezavisnost od transfuzije eritrocita i koštana srž sa < 5% blasta. Odsustvo cirkulišućih blasta i blasta sa *Auer*-ovim štapićima; odsustvo ekstramedularne bolesti.

Nezavisnost od transfuzije definisana je kao period od najmanje 56 uzastopnih dana (≥ 56 dana) bez transfuzije nakon prve doze ispitivanog leka i u trenutku ili pre poslednje doze ispitivanog leka + 30 dana, ili pre relapsa ili progresije bolesti ili pre započinjanja terapije nakon lečenja, zavisno od od toga šta nastupi pre.

[a]p-vrednost je iz *Cochran-Mantel-Haenszel*-ovog testa stratifikovanog prema starosti (od 18 do <75, ≥ 75) i citogenetskom riziku (srednji rizik, visok rizik) kako je dodeljeno prilikom randomizacije.
[b]DOR (trajanje odgovora) definisano je kao vreme od prvog CR odgovora za trajanje CR odgovora, od prvog CR ili CRi odgovora za trajanje CR+CRi odgovora, do prvog datuma potvrđenog morfološkog relapsa, potvrđene progresivne bolesti ili smrti zbog progresije bolesti, zavisnosno od toga šta nastupi pre. Medijana dužine trajanja odgovora dobijena je iz *Kaplan-Meier*-ove procene.
[c]Procena odnosa rizika (venetoklaks + azacitidin u odnosu na placebo + azacitidin) zasnovana je na *Cox*-ovom modelu proporcionalnog rizika stratifikovanom prema starosti (od 18 do < 75, ≥ 75) i citogenetici (srednji rizik, visok rizik) kako je dodeljeno prilikom randomizacije; p-vrednost zasnovana na *log-rank* testu stratifikovanom prema istim faktorima.
[d]CR+CRi stopa MRD odgovora definisana je kao procenat (%) pacijenata koji su postigli CR ili CRi i imali MRD odgovor od < 10^{-3} blasta u koštanoj srži kako je utvrđeno standardizovanim, centralnim višebojnim testom protočne citometrije.
[e]*Kaplan-Meier*-ova procena.

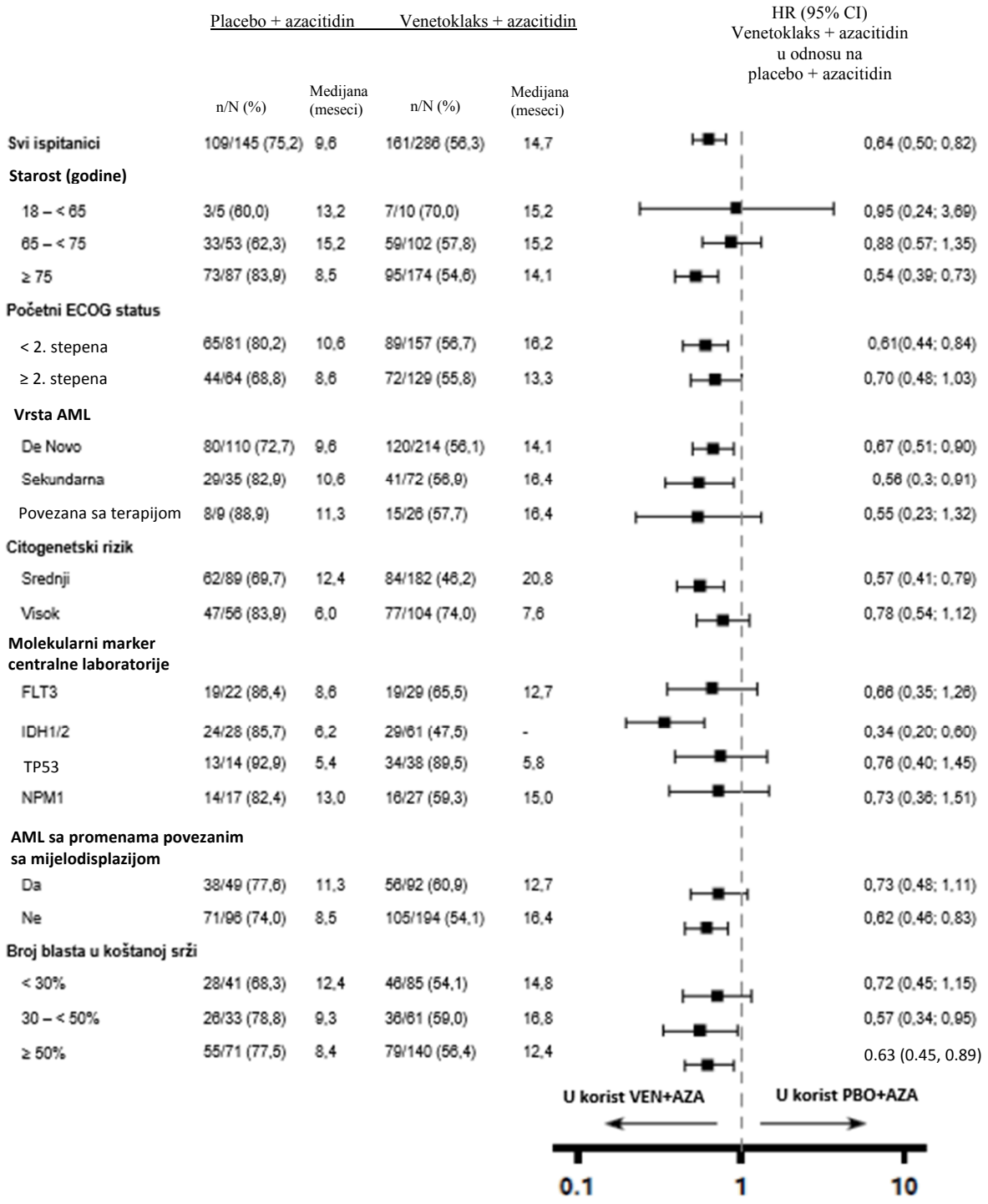
Od pacijenata sa *FLT3* mutacijom, stope CR + CRi bile su 72% (21/29; [95% CI: 53; 87]) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i azacitidina odnosno 36% (8/22; [95% CI: 17; 59]) u grupi koja je primala placebo i azacitidin (p = 0,021).

Od pacijenata sa *IDH1/IDH2* mutacijom, stope CR + CRi bile su 75% (46/61; [95% CI: 63; 86]) u grupi koja je primala kombinaciju venetoklaksa i azacitidina odnosno 11% (3/28; [95% CI: 2; 28]) u grupi koja je primala placebo i azacitidin (p < 0,001).

Od pacijenata koji su na početku studije zavisili od transfuzije crvenih krvnih zrnaca i lečeni su kombinacijom venetoklaksa i azacitidina, 49% (71/144) je postalo nezavisno od transfuzije. Od pacijenata koji su na početku studije zavisili od transfuzije trombocita i lečeni su kombinacijom venetoklaksa i azacitidina, 50% (34/68) je postalo je nezavisno od transfuzije.

Medijana vremena do prvog CR ili CRi odgovora iznosila je 1,3 meseca (raspon: 0,6 do 9,9 meseci) uz primenu kombinacije venetoklaksa i azacitidina. Medijana vremena do najboljeg CR ili CRi odgovora iznosila je 2,3 meseca (raspon: 0,6 do 24,5 meseci).

Slika 6: *Forest plot* dijagram za ukupno preživljavanje u podgrupama iz studije VIALE-A



- = nije postignuto.

Za unapred definisan sekundarni parametar praćenja OS u podgrupi sa *IDH1/2* mutacijom, p < 0,0001 (nestratifikovani *log-rank* test).

Nestratifikovani odnos rizika (HR) je u logaritamskoj skali prikazan na x-osi.

Primena venetoklaksa u kombinaciji sa azacitidinom ili decitabinom za lečenje pacijenata sa novodijagnostikovanom AML – M14-358

Studija M14-358 je bila nerandomizovana klinička studija faze 1/2 primene venetoklaksa u kombinaciji sa azacitidinom (n = 84) ili decitabinom (n = 31) kod pacijenata sa novodijagnostikovanom AML koji nisu bili podobni za intenzivnu hemioterapiju. Pacijenti su primali venetoklaks sa dnevnom titracijom do konačne doze od 400 mg jednom dnevno. Primena azacitidina u studiji M14-358 je bila slična onoj u randomizovanoj studiji VIALE-A. Decitabin se primenjivao u dozi od 20 mg/m^2 intravenski od 1. do 5. dana svakog dvadesetosmodnevnog ciklusa počevši od 1. dana 1. ciklusa.

Medijana trajanja praćenja iznosila je 40,4 meseci (raspon: 0,7 do 42,7 meseci) za lečenje kombinacijom venetoklaksa i decitabina.

Medijana starosti pacijenata koji su lečeni kombinacijom venetoklaksa i decitabina iznosila je 72 godine (raspon: 65-86 godina), 87% su bili bele rase, 48% muškarci, a 87% je imalo ECOG skor 0 ili 1. Stopa CR+CRi je bila 74% (95% CI: 55; 88) u kombinaciji sa decitabinom.

Stariji pacijenti

Od 194 pacijenata sa prethodno lečenom HLL koji su primali venetoklaks u kombinaciji sa rituksimabom, 50% je imalo 65 ili više godina.

Od 107 pacijenata kod kojih je procenjivana efikasnost u studiji M13-982, 57% je imalo 65 godina ili više. Od 127 pacijenta kod kojih je procenjivana efikasnost u studiji M14-032, 58% je imalo 65 godina ili više.

Od 352 pacijenta kod kojih je procenjivana bezbednost u 3 otvorene studije monoterapije, 57% je imalo 65 godina ili više.

Od 283 pacijenata sa novodijagnostikovanom AML lečenih u kliničkoj studiji VIALE-A (kombinacijom venetoklaksa i azacitidina), 96% je bilo starosti ≥ 65 godina, a 60% ≥ 75 godina.

Od 31 pacijenta lečenog venetoklaksom u kombinaciji sa decitabinom u kliničkoj studiji M14-358, 100% je bilo starosti ≥ 65 godina, a 26% ≥ 75 godina.

Nisu uočene klinički značajne razlike u bezbednosti ili efikasnosti između starijih i mlađih pacijenata ni u studijama kombinovane primene ni u studijama monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Venclyxto u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa HLL (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Venclyxto u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa AML (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Po ponavljanim oralnim dozama, maksimalne koncentracije venetoklaksa u plazmi dostižu se 5-8 sati po uzimanju doze. PIK vrednost venetoklaksa u stanju ravnoteže proporcionalno raste u doznom rasponu od 150-800 mg. U uslovima konzumiranja obroka sa niskim sadržajem masti, srednja vrednost (± standardna devijacija) C_{max} vrednost venetoklaksa u stanju ravnoteže iznosila je 2,1 ± 1,1 mikrograma/mL, a PIK_{24} vrednost je bila 32,8 ± 16,9 mikrograma•h/mL sa dozom od 400 mg jednom dnevno.

Dejstvo hrane

Uzimanje leka u kombinaciji sa obrokom sa niskim sadržajem masti povećava izlaganje venetoklaksu za približno 3,4 puta, a uzimanje leka uz obrok sa visokim sadržajem masti povećava izlaganje venetoklaksu za približno 5,1 do 5,3 puta u poređenju sa uzimanjem natašte (na prazan stomak). Preporučuje se da se venetoklaks uzima uz obrok (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Venetoklaks se u visokoj meri vezuje za proteine humane plazme, gde je nevezana frakcija u plazmi <0,01 za raspone koncentracije od 1-30 µM (0,87-26 mikrograma/mL). Srednji odnos koncentracija u krvi i plazmi iznosio je 0,57. Populaciona procena za prividni volumen distribucije (Vd_{ss}/F) venetoklaksa iznosi 256-321 L kod pacijenata.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da se venetoklaks uglavnom metaboliše preko citohroma P450 CYP3A4. M27 je identifikovan kao glavni metabolit u plazmi sa inhibitornom aktivnošću protiv BCL-2 koja je najmanje 58 puta manja od venetoklaksa *in vitro*.

Ispitivanja interakcija in vitro

Istovremena primena sa supstratima CYP i UGT

In vitro ispitivanja su pokazala da venetoklaks nije ni inhibitor, ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 pri klinički relevantnim koncentracijama. Venetoklaks je slab inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1 *in vitro*, ali se ne predviđa da može da izazove klinički relevantnu inhibiciju. Venetoklaks nije inhibitor UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, ni UGT2B7.

Istovremena primena sa supstratima/inhibitorima transportera

Venetoklaks je supstrat P-gp i BCRP, kao i inhibitor P-gp i BCRP i slab inhibitor OATP1B1 *in vitro* (videti odeljak 4.5). Ne očekuje se da venetoklaks inhibira OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2K u klinički relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Populaciona procena za terminalno poluvreme eliminacije venetoklaksa iznosi približno 26 sati. Venetoklaks pokazuje minimalnu akumulaciju sa akumulacionim odnosom od 1,30-1,44. Posle oralne primene jedne doze od 200 mg radioaktivno obeleženog [^{14}C]-venetoklaksa kod zdravih ispitanika, >99,9% te doze izlučeno je u fecesu, a <0,1% doze izlučeno je urinom u roku od 9 dana. Na neizmenjeni oblik venetoklaksa otpadalo je 20,8% primenjene radioaktivne doze izlučene u fecesu. Farmakokinetika venetoklaksa se sa vremenom ne menja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize kojom je obuhvaćeno 321 ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl ≥60 i <90 mL/min), 219 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl ≥30 i <60 mL/min), 5 ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl ≥ 15 i < 30 mL/min) i 224 ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (CrCl ≥90 mL/min), izloženost venetoklaksu ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je slična kao kod onih sa normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetika venetoklaksa nije ispitivana kod ispitanika sa CrCl <15 mL/min ili kod pacijenata na hemodijalizi (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize kojom je obuhvaćeno 74 ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, 7 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre i 442 ispitanika sa normalnom funkcijom jetre, izloženost venetoklaksu ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre bila je slična kao kod onih sa normalnom funkcijom jetre. Blago oštećenje funkcije jetre definisano je kao normalni ukupni bilirubin i vrednost aspartat transaminaze (AST) > gornje granice normale (GGN) ili ukupni bilirubin >1,0 do 1,5 puta GGN, umereno oštećenje funkcije jetre kao ukupni bilirubin >1,5 do 3,0 puta GGN, a teško oštećenje funkcije jetre kao ukupni bilirubin > 3,0 GGN.

U namenskoj studiji oštećenja funkcije jetre, vrednosti C_{max} i PIK venetoklaksa kod ispitanika sa blagim (*Child Pugh* A; n=6) ili umerenim (*Child Pugh* B; n=6) oštećenjem funkcije jetre bile su slične onim kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre, nakon primanja pojedinačne doze venetoklaksa od 50 mg. Kod ispitanika sa teškim (*Child Pugh* C; n=5) oštećenjem funkcije jetre, srednja vrednost C_{max} venetoklaksa bila je slična onoj kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre, ali je vrednost PIK_{inf} bila u proseku 2,7 puta veća (raspon: bez promene do 5 puta veća) od PIK_{inf} venetoklaksa kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Uticaj starosti, pola, telesne mase i rase

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, starost, pol i telesna masa nemaju uticaj na vrednost klirensa venetoklaksa. Izloženost je 67% veća kod ispitanika azijskog porekla u odnosu na ispitanike drugog porekla. Ova razlika se ne smatra klinički značajnom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost zabeležena u ispitivanjima venetoklaksa na životinjama uključuje dozno-zavisno smanjenje broja limfocita i mase eritrocita u krvi. Oba dejstva bila su reverzibilna po prestanku primene venetoklaksa, gde se broj limfocita vratio na početne vrednosti u roku od 18 nedelja. Zabeležen je uticaj i na B- i na T-ćelije, ali je značajniji pad zabeležen kod B-ćelija.

Venetoklaks je takođe izazvao i nekrozu pojedinačnih ćelija u različitim tkivima, uključujući žučnu kesu i egzokrini pankreas, bez dokaza o poremećaju integriteta tkiva ili disfunkcije organa; prema ozbiljnosti, ti nalazi su bili minimalni do blagi.

Posle približno 3 meseca svakodnevne primene leka kod pasa, venetoklaks je izazvao progresivnu belu prebojenost dlake, zbog gubitka pigmenta melanina iz dlake.

Karcinogenost/genotoksičnost

Venetoklaks i njegov glavni metabolit kod ljudi M27 nisu bili karcinogeni u šestomesečnom ispitivanju karcinogenosti na transgenim (Tg.rasH2) miševima kada se venetoklaks primenjivao oralno u dozama do 400 mg/kg na dan, a M27 u jednoj dozi od 250 mg/kg na dan. Granične vrednosti izloženosti (PIK) u odnosu na klinički PIK pri dozi od 400 mg na dan bile su približno dvostruko veće za venetoklaks i 5,8 puta veće za M27.

Venetoklaks se nije pokazao genotoksičnim u testovima bakterijske mutagenosti, *in vitro* testovima hromozomskih aberacija, niti kod miša u *in vivo* mikronukleusnom testu. M27 metabolit je bio negativan na genotoksičnost u testovima bakterijske mutagenosti i hromozomskih aberacija.

Reproduktivna toksičnost

Nisu zabeležena dejstva na plodnost i rani razvoj embriona u ispitivanjima sprovedenim na miševima oba pola. U ispitivanjima opšte toksičnosti na psima, pri izloženosti od 0,5 do 18 puta većim od izloženosti koja odgovara PIK vrednosti kod ljudi pri primeni doze od 400mg, zabeležena je testikularna toksičnost (gubitak germinativnih ćelija). Nije pokazana reverzibilnost ovog nalaza.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja kod miševa, venetoklaks je doveden u vezu sa povećanim postimplantacijskim gubitkom ploda i smanjenom telesnom masom fetusa pri izloženostima koje su bile 1,1 puta veće od PIK vrednosti kod ljudi pri primeni doze od 400 mg. M27, glavni metabolit kod ljudi, doveden je u vezu sa postimplantacijskim gubitkom i resorpcijom ploda pri izloženostima približno 9 puta većim od izloženosti metabolitu M27 prema PIK vrednosti kod ljudi nakon primene venetoklaksa u dozi od 400 mg. Kod kunića, venetoklaks je uzrokovao toksičnost kod majki, ali nije bilo fetalne toksičnosti pri izloženosti koje su bile 0,1 puta manje od PIK vrednosti kod ljudi pri preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Venclyxto, 10 mg, film tablete

Jezgro tablete
kopovidon K28
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbat 80 (E433)
natrijum-stearilfumarat
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film obloga - Opadry II® Yellow 85F32450
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
polivinilalkohol (E1203)
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

Venclyxto, 50 mg, film tablete

Jezgro tablete
kopovidon K28
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbat 80 (E433)
natrijum-stearilfumarat
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film obloga - Opadry II® Beige 85F97497
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
polivinilalkohol (E1203)
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

Venclyxto, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete
kopovidon K28
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
polisorbat 80 (E433)
natrijum-stearilfumarat
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni (E341 (ii))

Film obloga - Opadry II® Yellow 85F32450
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
polivinilalkohol (E1203)
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Venclyxto, 10 mg, film tablete
2 godine.

Venclyxto, 50 mg, film tablete
2 godine.

Venclyxto, 100 mg, film tablete
3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Venclyxto, 10 mg, film tablete (7 x 2)
Unutrašnje pakovanje leka je blister PVC/PE/PCTFE sa aluminijumskom folijom u kome se nalaze 2 film tablete.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 2 film tablete (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

Venclyxto, 50 mg, film tablete (7 x 1)
Unutrašnje pakovanje leka je blister PVC/PE/PCTFE sa aluminijumskom folijom u kome se nalazi 1 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 1 film tabletom (ukupno 7 film tableta) i Uputstvo za lek.

Venclyxto, 100 mg, film tablete (7 x 1)
Unutrašnje pakovanje leka je blister PVC/PE/PCTFE sa aluminijumskom folijom u kome se nalazi 1 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 1 film tabletom (ukupno 7 film tableta) i Uputstvo za lek.

Venclyxto, 100 mg, film tablete (4 x 28)
Unutrašnje pakovanje leka je blister PVC/PE/PCTFE sa aluminijumskom folijom u kome se nalaze 4 film tablete.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 kutije intermedijernog pakovanja, gde svaka od njih sadrži 7 blistera sa po 4 film tablete (ukupno 4 x 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ABBVIE D.O.O. BEOGRAD
Bulevar Mihaila Pupina 115E, sprat 6, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
Venclyxto, 10 mg, film tablete (7 x 2): 000122048 2024
Venclyxto, 50 mg, film tablete (7 x 1): 000122384 2024
Venclyxto, 100 mg, film tablete (7 x 1): 000122571 2024
Venclyxto, 100 mg, film tablete (28 x 4): 000122713 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.03.2018.
Datum poslednje obnove dozvole: 15.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.