

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Venclyxto 10 mg potahované tablety
Venclyxto 50 mg potahované tablety
Venclyxto 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Venclyxto 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 10 mg.

Venclyxto 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 50 mg.

Venclyxto 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje venetoclaxum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Venclyxto 10 mg potahovaná tableta

Světle žlutá kulatá bikonvexní tableta o průměru 6 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „10“ na druhé straně.

Venclyxto 50 mg potahovaná tableta

Béžová podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 14 mm a široká 8 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „50“ na druhé straně.

Venclyxto 100 mg potahovaná tableta

Světle žlutá podlouhlá bikonvexní tableta dlouhá 17,2 mm a široká 9,5 mm, s vyraženým písmenem „V“ na jedné straně a číslicí „100“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz bod 5.1).

Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.

Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL:

- s delecí 17p nebo mutací genu *TP53* u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo
- s absencí delecce 17p nebo mutace genu *TP53* u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.

Přípravek Venclyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsány v této části, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí.

Dávkování

Chronická lymfocytární leukémie

Plán titrace dávky

Zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat způsobem uvedeným v tabulce 1 až na denní dávku 400 mg.

Tabulka 1: Rozpis zvyšování dávky u pacientů s CLL

Týden	Denní dávka venetoklaxu
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Účelem pětítýdenního plánu titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS.

Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem

Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně.

Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg.

Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka 1) až do 28. dne 2. cyklu.

Po dokončení plánu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně.

Dávka venetoklaxu po titraci v kombinaci s rituximabem

Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně (viz bod 5.1 pro podrobnosti o kombinovaném režimu).

Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů.

Venetoklax se užívá 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu (viz bod 5.1).

Dávka venetoklaxu po titraci v monoterapii

Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progresu onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat.

Akutní myeloidní leukémie

Doporučené dávkovací schéma venetoklaxu (včetně titrace dávky) je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Schéma zvyšování dávky u pacientů s AML

Den	Denní dávka venetoklaxu
1	100 mg
2	200 mg
3 a další	400 mg

Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² BSA intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka 6).

V podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progres onemocnění nebo nepřijatelná toxicita.

Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout TLS. Specifické podrobnosti o léčbě podle indikace onemocnění vyhledejte v příslušném bodě níže.

Chronická lymfocytární leukémie

Venetoklax může v počáteční 5týdenní fázi titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS u všech pacientů s CLL bez ohledu na nádorovou zátěž a jiné charakteristiky pacienta. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky. Aby bylo sníženo riziko TLS, mají být posouzeny faktory specifické pro pacienta ohledně úrovně rizika TLS a před první dávkou venetoklaxu má být pacientům poskytnuta profylaktická hydratace a antihyperurikemika.

Riziko TLS je stálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit, zejména snížené funkci ledvin (clearance kreatininu [CrCl] < 80 ml/min) a nádorové zátěži. K celkovému riziku TLS může přispět splenomegalie. Riziko se může snižovat zároveň se snižováním nádorové zátěže při léčbě venetoklaxem (viz bod 4.4).

Před zahájením podávání venetoklaxu se u všech pacientů musí provést posouzení nádorové zátěže včetně skiagrafického hodnocení (např. CT vyšetření). Je třeba provést biochemickou analýzu krve (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a případné zjištěné odchylky upravit.

Tabulka 3 níže popisuje doporučenou profylaxi TLS a monitorování během léčby venetoklaxem na základě stanovení nádorové zátěže z údajů z klinických studií (viz bod 4.4). Kromě toho je třeba u profylaxe a monitorování s ohledem na riziko zvážit všechny komorbidity pacientů, ať už ambulantně, nebo v nemocnici.

Tabulka 3: Doporučená profylaxe TLS založená na nádorové zátěži u pacientů s CLL

Nádorová zátěž		Profylaxe		Sledování biochemie krve ^{c,d}
		Hydratace ^a	Antihyperurikemika ^b	Nastavení a četnost hodnocení
Nízká	Všechny LN < 5 cm A ZÁROVEŇ ALC < 25 × 10 ⁹ /l	Perorálně (1,5–2 l)	Alopurinol	Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách U následných zvýšení dávek: před dávkou
Střední	Jakákoli LN 5 cm až < 10 cm NEBO ALC ≥ 25 × 10 ⁹ /l	Perorálně (1,5–2 l) a zvažte další intravenózní podání	Alopurinol	Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách U následných zvýšení dávek: před dávkou Pro první dávku 20 mg a 50 mg: u pacientů s CrCl < 80 ml/min, viz níže, zvažte monitorování v nemocnici
Vysoká	Jakákoli LN ≥ 10 cm, NEBO ALC ≥ 25 × 10 ⁹ /l A ZÁROVEŇ jakákoli LN ≥ 5 cm	Perorálně (1,5–2 l) a intravenózně (150–200 ml/hod. podle snášenlivosti)	Alopurinol; pokud je výchozí hladina kyseliny močové zvýšená, zvažte rasburikázu	V nemocnici <ul style="list-style-type: none"> Pro první dávku 20 mg a 50 mg: před dávkou, po 4, 8, 12 a 24 hodinách Ambulantně <ul style="list-style-type: none"> U následných zvýšení dávek: před dávkou, po 6 až 8 hodinách, po 24 hodinách

ALC = absolutní počet lymfocytů; CrCl = clearance kreatininu; LN = lymfatická uzlina.

^a Poučte pacienty, aby pili vodu každý den počínaje 2 dny před a během fáze titrace dávky, konkrétně před podáním a ve dnech podání dávky při zahájení léčby a při každém následném zvýšení dávky. Podávejte nitrožilní hydrataci každému pacientovi, který netoleruje perorální hydrataci.

^b Nasad'te alopurinol nebo inhibitor xanthinoxidázy 2 až 3 dny před zahájením léčby venetoklaxem.

^c Vyhodno'te biochemické složení krve (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin); kontrola v reálném čase.

^d Při následném zvyšování dávky sledujte biochemii krve po 6 až 8 hodinách a po 24 hodinách u pacientů, u nichž i nadále hrozí riziko TLS.

Modifikace dávky u syndromu nádorového rozpadu a dalších toxicit

Chronická lymfocytární leukémie

Může být nutné přerušit dávkování a/nebo snížit dávku kvůli toxicitě. V tabulce 4 a tabulce 5 jsou uvedeny doporučené úpravy dávek u toxicit souvisejících s venetoklaxem.

Tabulka 4: Doporučené úpravy dávky venetoklaxu z důvodu toxicity^a u CLL

Příhoda	Výskyt	Akce
Syndrom nádorového rozpadu		
Změny v biochemii krve nebo příznaky naznačující TLS	Každý	Vynechte dávku následujícího dne. Pokud odezní během 24 až 48 hodin od poslední dávky, pokračujte ve stejné dávce.
		U všech změn v biochemii krve, jejichž vyřešení vyžaduje více než 48 hodin, po přerušení pokračujte ve snížené dávce (viz tabulka 5).
		U jakýchkoli případů klinického TLS ^b po přerušení pokračujte po jejich vyřešení ve snížené dávce (viz tabulka 5).
Nehematologické toxicity		
Nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně	1. výskyt	Vysaďte venetoklax. Jakmile toxicita ustoupí na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň, může být léčba venetoklaxem obnovena ve stejné dávce. Úprava dávky není nutná.
	2. a následný výskyt	Vysaďte venetoklax. Při obnovení léčby venetoklaxem po odeznění se řiďte pokyny ke snížení dávky v tabulce 5. K většímu snížení dávky může dojít podle uvážení lékaře.
Hematologické toxicity		
Neutropenie 3. stupně s infekcí nebo horečkou; nebo hematologické toxicity 4. stupně (kromě lymfopenie)	1. výskyt	Vysaďte venetoklax. Aby se snížilo riziko infekce spojené s neutropenií, může se s venetoklaxem podávat faktor stimuluující kolonie granulocytů (G-CSF), pokud je to klinicky indikováno. Jakmile toxicita ustoupí na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň, může být léčba venetoklaxem obnovena ve stejné dávce.
	2. a následný výskyt	Vysaďte venetoklax. Zvažte použití G-CSF, jak je klinicky indikováno. Při obnovení léčby venetoklaxem po odeznění se řiďte pokyny ke snížení dávky v tabulce 5. K většímu snížení dávky může dojít podle uvážení lékaře.
Zvažte přerušení léčby venetoklaxem u pacientů, u kterých je nutné snížit dávku na méně než 100 mg po dobu delší než 2 týdny.		
^a Nežádoucí účinky byly hodnoceny pomocí NCI CTCAE verze 4.0.		
^b Klinický TLS byl definován jako laboratorní TLS s klinickými důsledky, jako je akutní selhání ledvin, srdeční arytmie nebo záchvaty a/nebo náhlá smrt (viz bod 4.8).		

Tabulka 5: Modifikace dávky u TLS a dalších toxicit u pacientů s CLL

Dávka při přerušení (mg)	Dávka při obnovení léčby (mg) ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Modifikovaná dávka se musí podávat po dobu 1 týdne a teprve pak může být zvýšena.

U pacientů s přestávkou v podávání přípravku trvající více než 1 týden v průběhu prvních 5 týdnů titrace dávky nebo více než 2 týdny po dokončení fáze titrace dávky je třeba znovu posoudit riziko

TLS a určit, zda je třeba léčbu obnovit se sníženou dávkou (např. všechny nebo některé hladiny titrace dávky; viz tabulka 5).

Akutní myeloidní leukémie

Titrační fáze denní dávky venetoklaxu s azacitidinem nebo decitabinem trvá 3 dny (viz tabulka 2).

Je třeba dodržovat níže uvedená profylaktická opatření:

Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů $< 25 \times 10^9/l$ a před léčbou může být vyžadována cytoredukce.

Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii.

Zhodnoťte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem.

Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS před podáním dávky, během titrace za 6 až 8 hodin po každé nové dávce a za 24 hodin po dosažení konečné dávky.

U pacientů s rizikovými faktory pro TLS (např. s cirkulujícími blasty, vysokou leukemickou zátěží v kostní dřeni, zvýšenými hodnotami laktátdehydrogenázy [LDH] před léčbou nebo sníženou renální funkcí) se mají zvážít další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu.

V průběhu léčby cytopenie často monitorujte krevní obraz. Úprava dávky a přerušení podávání z důvodu cytopenie závisí na stavu remise. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků u AML

Nežádoucí účinek	Výskyt	Úprava dávkování
Hematologické nežádoucí účinky		
Neutropenie 4. stupně (absolutní počet neutrofilů $< 500/\text{mikrolitr}$) s horečkou nebo infekcí nebo bez nich; nebo trombocytopenie 4. stupně (počet trombocytů $< 25 \times 10^3/\text{mikrolitr}$)	Výskyt před dosažením remise ^a	Ve většině případů podávání venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem z důvodu cytopenie před dosažením remise nepřerušujte.
	První výskyt po dosažení remise a trvající alespoň 7 dnů	Pozdržte následující cyklus venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a monitorujte krevní obraz. Podejte faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), pokud je pro neutropenii klinicky indikován. Po zlepšení na 1. nebo 2. stupeň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem.
	Další výskyty v cyklech po dosažení remise a trvající 7 dnů nebo déle	Pozdržte následující cyklus venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a monitorujte krevní obraz. Podejte G-CSF, pokud je pro neutropenii klinicky indikován. Po zlepšení na 1. nebo 2. stupeň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce v kombinaci s azacitidinem nebo decitabinem a omezte dobu podávání venetoklaxu v každém z následných cyklů o 7 dnů, např. 21 dnů místo 28 dnů. Další informace naleznete v informacích o přípravku azacitidin.

Nežádoucí účinek	Výskyt	Úprava dávkování
Nehematologické nežádoucí účinky		
Nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně	Jakýkoli výskyt	Pokud nelze vyřešit podpůrnou péčí, přerušete podávání venetoklaxu. Po zlepšení na 1. stupeň nebo na výchozí úroveň znovu zahajte podávání venetoklaxu ve stejné dávce.
^a Zvažte vyšetření kostní dřeně.		

Modifikace dávky při použití s inhibitory CYP3A

Současné použití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu (tj. C_{max} a AUC) a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky a riziko dalších toxicit (viz bod 4.5).

U pacientů s CLL je současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A při zahájení léčby a ve fázi titrace dávky kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U všech pacientů, pokud musí být použit inhibitor CYP3A, se řiďte doporučeními týkajícími se lékových interakcí souhrnně uvedených v tabulce 7. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitorem CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Tabulka 7: Postup při potenciálních interakcích venetoklaxu s inhibitory CYP3A

Inhibitor	Fáze	CLL	AML
Silný inhibitor CYP3A	Zahájení terapie a fáze titrace dávky	Kontraindikováno	1. den – 10 mg 2. den – 20 mg 3. den – 50 mg 4. den – 100 mg nebo méně
	Stabilní denní dávka (po fázi titrace dávky)	Snižte dávku venetoklaxu na 100 mg nebo méně (nebo o alespoň 75 %, pokud již byla upravena z jiných důvodů)	
Středně silný inhibitor CYP3A^a	Všechny	Snižte dávku venetoklaxu o nejméně 50 %	
^a U pacientů s CLL se při zahájení léčby a během fáze titrace dávky vyhněte současnému použití venetoklaxu se středně silnými inhibitory CYP3A. Zvažte alternativní léčivé přípravky nebo snižte dávku venetoklaxu, jak je uvedeno v této tabulce.			

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene vzít dávku venetoklaxu do 8 hodin od chvíle, kdy jej obvykle užívá, vezme si vynechanou dávku co nejdříve v ten samý den. Pokud si pacient zapomene vzít dávku a od té doby uplynulo již více než 8 hodin, vynechanou dávku neužije a následující den bude pokračovat podle obvyklého rozpisu aplikace.

Pokud pacient po podání dávky zvrací, v daný den žádnou další dávku neužije. Další předepsaná dávka se podá následující den v obvyklou dobu.

Zvláštní populace

Vyšší věk

U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba žádných specifických úprav dávky (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Pacienti se sníženou funkcí ledvin ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) mohou vyžadovat intenzivnější profylaxi a monitorování kvůli snížení rizika TLS při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky (viz „Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)“ výše). Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ a $< 30 \text{ ml/min}$) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ a $< 90 \text{ ml/min}$) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje. Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 % (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Venclxyto jsou určeny k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, že mají tablety polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem, aby se zamezilo riziku nedostatečné účinnosti (viz bod 5.2). Tablety se nesmí před spolknutím kousat, drtit ani rozlamovat.

Ve fázi titrace dávky je třeba venetoklax užívat ráno kvůli snadnějšímu laboratornímu monitorování.

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruit, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdice (karamboly) (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.5).

U všech pacientů současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu, včetně fatálních případů a selhání ledvin vyžadujícího dialýzu, se objevil u pacientů léčených venetoklaxem (viz bod 4.8).

Venetoklax může při zahájení léčby a během fáze titrace dávky vyvolat rychlé zmenšení tumoru, což s sebou nese riziko TLS. Změny v elektrolytech odpovídající TLS a vyžadující rychlý zásah se mohou

objevit již 6 až 8 hodin po první dávce venetoklaxu a při každém zvýšení dávky. Během sledování po uvedení přípravku na trh byl po jedné dávce 20 mg venetoklaxu hlášen TLS, včetně fatálních příhod. K prevenci a snížení rizika TLS je třeba řídit se informacemi popsány v bodě 4.2, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace a modifikace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí.

Riziko TLS je neustálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit (zejména snížené funkce ledvin), nádorové zátěže a splenomegalie při CLL.

U všech pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Při zvýšení celkového rizika se musí zavést intenzivnější opatření (intravenózní hydratace, časté monitorování, hospitalizace). Podávání se musí v případě potřeby přerušit; při opětovném zahájení léčby venetoklaxem je třeba postupovat podle pokynů k modifikaci dávky (viz tabulka 4 a tabulka 5). Je třeba dodržovat pokyny podle „Prevence syndromu nádorového rozpadu (TLS)“ (viz bod 4.2).

Současné použití tohoto léčivého přípravku se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje expozici venetoklaxu a může zvýšit riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky (viz body 4.2 a 4.3). Expozici venetoklaxu mohou zvýšit i inhibitory P-gp nebo BCRP (viz bod 4.5).

Neutropenie a infekce

U pacientů s CLL léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem a ve studiích v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.8).

U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu.

Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížení dávek (viz bod 4.2).

Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat jakékoli známky a příznaky infekce. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby (viz bod 4.2).

Imunizace

Bezpečnost a účinnost imunizace živými oslabenými vakcínami během terapie venetoklaxem nebo po ní nebyly studovány. Živé vakcíny se během léčby a po ní nemají podávat až do úpravy hodnot B buněk do původního stavu.

Induktory CYP3A

Společné podávání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici venetoklaxu a následně k riziku ztráty účinnosti. Současnému užití venetoklaxu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 je třeba se vyhnout (viz body 4.3 a 4.5).

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání venetoklaxu používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Venetoklax je převážně metabolizován přes CYP3A.

Látky, které mohou změnit koncentrace venetoklaxu v plasmě

Inhibitory CYP3A

Společné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A, P-gp a BCRP, v dávce 400 mg jednou denně po dobu 7 dnů u 11 pacientů zvýšilo C_{max} venetoklaxu 2,3násobně a AUC_{∞} 6,4násobně. Současné podávání ritonaviru, silného CYP3A a P-gp inhibitoru, v dávce 50 mg jednou denně po dobu 14 dnů u 6 zdravých subjektů zvýšilo C_{max} venetoklaxu 2,4násobně a AUC_{∞} 7,9násobně. V porovnání s venetoklaxem 400 mg podávaným samostatně se při současném podávání 300 mg posakonazolu, silného inhibitoru CYP3A a P-gp, s venetoklaxem 50 mg a 100 mg po dobu 7 dnů zvýšilo u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu 1,6násobně resp. 1,9násobně, a AUC 1,9násobně resp. 2,4násobně. Předpokládá se, že společné podávání venetoklaxu s jinými silnými inhibitory CYP3A4 zvýší AUC venetoklaxu průměrně 5,8 až 7,8násobně.

U pacientů vyžadujících současné použití venetoklaxu se silnými inhibitory CYP3A (např. itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, klarithromycinem, ritonavirem) nebo se středně silnými inhibitory CYP3A (např. ciprofloxacinem, diltiazemem, erythromycinem, flukonazolem, verapamilem) má být venetoklax dávkován podle tabulky 7. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit. Venetoklax se v dávce užívané před zahájením léčby inhibitory CYP3A začne znovu podávat 2 až 3 dny po ukončení léčby tímto inhibitory (viz bod 4.2).

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovníku hořkého a čínské hvězdičky (karamboly), protože tyto plody obsahují inhibitory CYP3A.

Inhibitory P-gp a BCRP

Venetoklax je substrátem pro P-gp a BCRP. Společné podání rifampicinu, inhibitoru P-gp, v jedné dávce 600 mg 11 zdravým subjektům zvýšilo C_{max} venetoklaxu o 106 % a AUC_{∞} o 78 %. Je třeba se vyhnout současnému použití venetoklaxu s inhibitory P-gp a BCRP na počátku terapie a během titrace dávky; pokud se inhibitory P-gp a BCRP musí použít, pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity (viz bod 4.4).

Induktory CYP3A

Společné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A, v dávce 600 mg jednou denně po dobu 13 dnů 10 zdravým subjektům snížilo C_{max} venetoklaxu o 42 % a AUC_{∞} o 71 %. Venetoklax se nemá podávat současně se silnými induktory CYP3A (např. karbamazepinem, fenytoinem, rifampicinem) nebo středně silnými induktory CYP3A (např. bosentanem, efavirenzem, etravirinem, modafinilem, nafcilinem). Je třeba zvážit alternativní léčbu s menší indukcí CYP3A. Během léčby venetoklaxem jsou kontraindikovány přípravky obsahující třezalku tečkovanou, protože může dojít ke snížení účinnosti (viz bod 4.3).

Azithromycin

V lékové interakční studii u 12 zdravých subjektů snížilo současné podávání 500 mg azithromycinu první den, následované podáváním 250 mg azithromycinu jednou denně po 4 další dny C_{max}

venetoklaxu o 25 % a AUC_{∞} o 35 %. Během krátkodobého podávání azithromycinu současně s venetoklaxem není potřeba upravovat dávku.

Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny

Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H_2 -receptoru, antacida) podle populační farmakokinetické analýzy neovlivňují biologickou dostupnost venetoklaxu.

Sekvestranty žlučových kyselin

Společné podávání sekvestrantů žlučových kyselin a venetoklaxu se nedoporučuje, protože může snížit absorpci venetoklaxu. Pokud se má sekvestrant žlučových kyselin podávat společně s venetoklaxem, je třeba postupovat podle SmPC sekvestrantu žlučových kyselin, aby se snížilo riziko interakce, a venetoklax se musí podávat nejméně 4–6 hodin po sekvestrantu žlučových kyselin.

Látky, jejichž koncentrace v plasmě se mohou vlivem venetoklaxu měnit

Warfarin

V lékové interakční studii prováděné u tří zdravých dobrovolníků mělo podání jedné dávky 400 mg venetoklaxu společně s 5 mg warfarinu za následek 18% až 28% zvýšení C_{max} a AUC_{∞} R-warfarinu a S-warfarinu. Protože dávkování venetoklaxu nedosáhlo ustáleného stavu, u pacientů dostávajících warfarin se doporučuje důkladněji monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Substráty P-gp, BCRP a OATP1B1

Venetoklax je inhibitorem P-gp, BCRP a OATP1B1 *in vitro*. V lékové interakční studii vedlo podání jednotlivé dávky 100 mg venetoklaxu s 0,5 mg digoxinu, který je substrátem P-gp, k 35% zvýšení C_{max} digoxinu a 9% zvýšení AUC_{∞} digoxinu. Venetoklax se nemá podávat společně se substráty P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinem, dabigatranem, everolimem, sirolimem).

Pokud se musí použít substrát P-gp nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem, je třeba jej užívat opatrně. Perorální podání substrátu P-gp nebo BCRP citlivého na inhibici gastrointestinálního traktu (např. dabigatran-etexilát) se musí co nejvíce oddělit od podání venetoklaxu, aby se minimalizovala možná interakce.

Jestliže se statin (substrát OATP) používá současně s venetoklaxem, doporučuje se pečlivě monitorovat toxicitu související se statinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertlním věku/antikoncepce u žen

Ženy se během užívání přípravku Venclxyto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertlním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu.

Těhotenství

Na základě studií embryofetální toxicity na zvířatech (viz bod 5.3) může venetoklax při podávání těhotným ženám poškodit plod.

Nejsou k dispozici dostatečné a dobře kontrolované údaje o použití venetoklaxu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Venetoklax se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících vysoce účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se venetoklax nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku venetoklaxu na fertilitu u člověka. Podle testikulární toxicity zjištěné u psů za klinicky relevantních expozic může být terapií venetoklaxem narušena fertilita u mužů (viz bod 5.3). U některých pacientů se před zahájením léčby může zvážit konzultace ohledně uchování spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Venclyxto nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících venetoklax byly hlášeny únava a závrať, které je třeba vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Chronická lymfocytární leukémie

Celkový bezpečnostní profil přípravku Venclyxto je založen na údajích od 758 pacientů s CLL v klinických studiích s venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem nebo v monoterapii. Bezpečnostní analýza zahrnovala pacienty ze dvou studií fáze 3 (CLL14 a MURANO), dvou studií fáze 2 (M13-982 a M14-032) a jedné studie fáze 1 (M12-175). CLL14 byla randomizovaná kontrolovaná studie, ve které dostávalo 212 pacientů s dosud neléčenou CLL a komorbiditami venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem. MURANO byla randomizovaná, kontrolovaná studie, ve které dostávalo 194 pacientů dříve léčených pro CLL venetoklax v kombinaci s rituximabem. Ve studiích fáze 2 a fáze 1 bylo léčeno venetoklaxem v monoterapii 352 pacientů dříve léčených pro CLL, včetně 212 pacientů s delecí 17p a 146 pacientů, u nichž selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích.

Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) pneumonie a febrilní neutropenie.

Akutní myeloidní leukémie

Celkový bezpečnostní profil přípravku Venclyxto je založen na údajích od 314 pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) léčených v klinických studiích venetoklaxem

v kombinaci s hypometylační látkou (azacitidinem nebo decitabinem) (VIALE-A, randomizovaná studie fáze 3, a M14-358, nerandomizovaná studie fáze 1).

Ve studii VIALE-A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) kteréhokoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anemie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu.

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 5\%$) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepse a krvácení.

Ve studii M14-358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) kteréhokoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závrat/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anemie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 5\%$) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriémie a sepse.

30denní mortalita ve studii VIALE-A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem.

30denní mortalita ve studii M14-358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Chronická lymfocytární leukémie

Frekvence nežádoucích účinků hlášených u přípravku Venclxyto v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem nebo v monoterapii u pacientů s CLL jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s CLL léčených venetoklaxem

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně ^a	Stupeň $\geq 3^a$
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie Infekce horních cest dýchacích	
	Časté	Sepse Infekce močových cest	Sepse Pneumonie Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie Anemie Lymfopenie	Neutropenie Anemie
	Časté	Febrilní neutropenie	Febrilní neutropenie Lymfopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie	
	Časté	Syndrom nádorového rozpadu Hyperurikemie	Syndrom nádorového rozpadu Hyperkalemie Hyperfosfatemie Hypokalcemie

			Hyperurikemie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Zvracení Nauzea Zácpa	
	Časté		Průjem Zvracení Nauzea
	Méně časté		Zácpa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšení kreatininu v krvi	
	Méně časté		Zvýšení kreatininu v krvi
^a Hlášena je pouze nejvyšší frekvence pozorovaná ve studiích (na základě studií CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 a M12-175).			

Akutní myeloidní leukémie

Frekvence nežádoucích účinků hlášených u přípravku Venclxyto v kombinaci s hypometylační látkou u pacientů s AML jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s AML léčených venetoklaxem

Třída orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně^a	Stupeň ≥ 3^a
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie ^b Sepse ^b Infekce močových cest	Pneumonie ^b Sepse ^b
	Časté		Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie ^b Febrilní neutropenie Anemie ^b Trombocytopenie ^b	Neutropenie ^b Febrilní neutropenie Anemie ^b Trombocytopenie ^b
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalemie Snížená chuť k jídlu	Hypokalemie
	Časté	Syndrom nádorového rozpadu	Snížená chuť k jídlu
	Méně časté		Syndrom nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrat/synkopa ^b Bolest hlavy	
	Časté		Závrat/synkopa ^b
	Méně časté		Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze Krvácení ^b	Krvácení ^b
	Časté		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dušnost	
	Časté		Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Průjem Zvracení Stomatitida Bolest břicha	
	Časté		Nauzea Průjem

			Zvracení
	Méně časté		Stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Cholecystitida/cholelitiáza ^b	Cholecystitida/cholelitiáza ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie	
	Méně časté		Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava Astenie	
	Časté		Únava Astenie
Vyšetření	Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšený bilirubin v krvi	
	Časté		Snížení tělesné hmotnosti Zvýšený bilirubin v krvi
^a Hlášena je pouze nejvyšší frekvence pozorovaná ve studiích (na základě studií VIALE-A a M14-358).			
^b Zahrnuje více termínů nežádoucích účinků.			

Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům

Chronická lymfocytární leukémie

K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků.

Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii.

K přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby, byla neutropenie (5 %).

Akutní myeloidní leukémie

Ve studii VIALE-A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušeni podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřene, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie.

Ve studii M14-358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušeni podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie/snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu je významným známým rizikem při zahajování terapie venetoklaxem.

Chronická lymfocytární leukémie

V počátečních studiích fáze 1, které byly zaměřeny na stanovení dávky a měly kratší fázi titrace (2 až 3 týdny) a vyšší zahajovací dávku, byla incidence TLS 13 % (10/77; 5 laboratorní TLS; 5 klinický TLS), včetně 2 fatálních příhod a 3 příhod akutního selhání ledvin, 1 vyžadující dialýzu.

Riziko TLS se snížilo po revizi způsobu dávkování a modifikaci profylaktických a monitorovacích opatření. V klinických studiích s venetoklaxem byli pacienti s jakoukoli měřitelnou lymfatickou uzlinou ≥ 10 cm, nebo pacienti s ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ a libovolnou měřitelnou lymfatickou uzlinou ≥ 5 cm hospitalizováni, aby jim po dobu prvního dne užívání dávek 20 mg a 50 mg během fáze titrace byla poskytnuta intenzivnější hydratace a monitorování (viz bod 4.2).

U 168 pacientů s CLL, kteří léčbu zahájili denní dávkou 20 mg a u kterých se dávka zvyšovala po dobu 5 týdnů až na denní dávku 400 mg ve studiích M13-982 a M14-032, byla četnost TLS 2 %. Všechny příhody byly laboratorními TLS (laboratorní abnormality, které splnily ≥ 2 z následujících kritérií během 24 hodin: draslík > 6 mmol/l, kyselina močová > 476 $\mu\text{mol/l}$, vápník $< 1,75$ mmol/l nebo fosfor $> 1,5$ mmol/l; nebo které byly hlášeny jako TLS) a došlo k nim u pacientů, kteří měli lymfatickou(é) uzlinu(y) ≥ 5 cm nebo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. U těchto pacientů nebyly pozorovány TLS s klinickými důsledky, například akutním selháním ledvin, srdeční arytmií, nebo náhlá smrt a/nebo epileptické záchvaty. U všech pacientů byla CrCl ≥ 50 ml/min.

V otevřené, randomizované studii fáze 3 (MURANO) byla incidence TLS u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab 3 % (6/194). Po zařazení 77/389 pacientů do studie byl protokol změněn tak, aby zahrnoval současnou profylaxi a opatření pro monitorování TLS popsaná v bodě „Dávkování“ (viz bod 4.2). Všechny případy TLS se vyskytly během fáze titrace dávky venetoklaxu a vyřešily se do dvou dnů. Všechny šest pacientů dokončilo titraci dávky a dosáhlo doporučené denní dávky 400 mg venetoklaxu. U pacientů, kteří podstoupili současný 5týdenní plán titrace dávky, profylaxi TLS a opatření pro monitorování, nebyl pozorován žádný klinický TLS (viz bod 4.2). Četnosti laboratorních abnormalit stupně ≥ 3 týkajících se TLS byly hyperkalemie 1 %, hyperfosfatemie 1 % a hyperurikemie 1 %.

V otevřené randomizované studii fáze 3 (CLL14) byl u pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu výskyt TLS 1,4 % (3/212). Všechny tři případy TLS byly vyřešeny a nevedly k vystoupení ze studie. V reakci na výskyt TLS bylo podání obinutuzumabu ve dvou případech opožděné.

Během sledování po uvedení přípravku na trh byl po jedné dávce 20 mg venetoklaxu hlášen TLS, včetně fatálních příhod (viz body 4.2 a 4.4).

Akutní myeloidní leukémie

V randomizované studii fáze 3 (VIALE-A) s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem byla incidence TLS 1,1 % (3/283, 1 klinický TLS). Studie vyžadovala snížení počtu leukocytů na $< 25 \times 10^9/l$ před zahájením podávání venetoklaxu a kromě standardní profylaxe a monitorování i plán titrace dávky (viz bod 4.2). Ke všem případům TLS došlo během titrace dávky.

Ve studii M14-358 nebyly u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem hlášeny žádné případy laboratorního nebo klinického TLS.

Neutropenie a infekce

Neutropenie je identifikovaným rizikem léčby přípravkem Venclyxto.

Chronická lymfocytární leukémie

Ve studii CLL14 byla neutropenie (všechny stupně) hlášena u 58 % pacientů v rameni léčby v kombinaci venetoklax + obinutuzumab; u 41 % pacientů léčených kombinací venetoklax + obinutuzumab došlo k přerušení léčby a u 2 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie. Neutropenie 3. stupně byla hlášena u 25 % pacientů a neutropenie 4. stupně u 28 % pacientů. Střední doba trvání neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 22 dní (rozmezí: 2 až 363 dní). Febrilní neutropenie byla hlášena u 6 % pacientů, infekce stupně ≥ 3 u 19 % a závažné infekce u 19 % pacientů. K úmrtí v důsledku infekce došlo u 1,9 % pacientů během léčby a u 1,9 % pacientů po ukončení léčby.

Ve studii MURANO byla neutropenie (všechny stupně) hlášena u 61 % pacientů v rameni léčby v kombinaci venetoklax + rituximab. U čtyřiceti tří procent pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab došlo k přerušení léčby a u 3 % pacientů došlo k ukončení léčby venetoklaxem z důvodu neutropenie. Neutropenie stupně 3 byla hlášena u 32 % pacientů a neutropenie stupně 4 byla hlášena u 26 % pacientů. Střední doba trvání neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 8 dní (rozmezí: 1 až 712 dní). Při léčbě kombinací venetoklax + rituximab byla u 4 % pacientů hlášena febrilní neutropenie, infekce stupně ≥ 3 u 18 % pacientů a závažné infekce u 21 % pacientů.

Akutní myeloidní leukémie

Ve studii VIALE-A byla neutropenie ≥ 3 . stupně hlášena u 45 % pacientů. Následující výsledky byly také hlášeny v rameni s venetoklaxem + azacitidinem v porovnání s ramenem s placebem + azacitidinem: febrilní neutropenie 42 % versus 19 %, infekce ≥ 3 . stupně 64 % versus 51 % a závažné infekce 57 % versus 44 %.

Ve studii M14-358 byla neutropenie hlášena u 35 % (všechny stupně) a u 35 % (3. nebo 4. stupeň) pacientů v rameni s venetoklaxem + decitabinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Pro venetoklax neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, u nichž dojde k předávkování, je třeba důkladněji monitorovat a poskytnout jim příslušnou podpůrnou léčbu. Během fáze titrace dávky je třeba léčbu vysadit a u pacientů je nutno pečlivě monitorovat známky a příznaky TLS (horečka, zimnice, nauzea, zvracení, zmatenost, dušnost, záchvaty, nepravidelná činnost srdce, tmavá nebo zakalená moč, neobvyklá únava, bolest svalů nebo kloubů, bolest břicha a břišní distenze) společně s dalšími toxicitami (viz bod 4.2). Dialýza vzhledem k velkému distribučnímu objemu venetoklaxu a extenzivní vazbě na bílkoviny pravděpodobně nepřispěje k významnému odstranění venetoklaxu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, ostatní cytostatika, ATC kód: L01XX52

Mechanismus účinku

Venetoklax je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 (B-cell lymphoma-2). Nadměrná exprese BCL-2 byla prokázána v buňkách CLL a AML, kde zprostředkuje přežití nádorových buněk. Je také spojován s rezistencí na chemoterapii. Venetoklax se v BCL-2 váže přímo na doménu BH3, odkud vytěsňuje proapoptotické proteiny obsahující BH3, například BIM, což vede k zahájení procesu permeabilizace vnější mitochondriální membrány (MOMP), aktivace kaspázy a programované buněčné smrti. V neklinických studiích venetoklax prokázal cytotoxickou aktivitu u nádorových buněk s nadměrnou expresí BCL-2.

Farmakodynamické vlastnosti

Srdeční elektrofyziologie

Účinek násobných dávek venetoklaxu až do výše 1 200 mg jednou denně na interval QTc byl hodnocen v otevřené studii s jedním ramenem za účasti 176 pacientů. Venetoklax neměl na interval QTc žádný vliv a mezi expozicí venetoklaxu a změnou intervalu QTc nebyl žádný vztah.

Klinická účinnost a bezpečnost

Chronická lymfocytární leukémie

Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem v léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL – studie BO25323 (CLL14)

V randomizované (1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace venetoklax + obinutuzumab v porovnání s kombinací obinutuzumab + chlorambucil u pacientů s dosud neléčenou CLL a komorbiditami (celkové skóre na stupnici kumulativního hodnocení onemocnění [CIRS] > 6 nebo clearance kreatininu [CrCl] < 70 ml/min). U pacientů ve studii se hodnotilo riziko TLS a před podáním obinutuzumabu dostali na základě zjištěného rizika profylaktickou léčbu. Všichni pacienti dostali obinutuzumab v dávce 100 mg 1. den 1. cyklu a následně dávku 900 mg, která mohla být podána 1. nebo 2. den. Poté dostali 8. a 15. den 1. cyklu a 1. den každého dalšího cyklu, celkem během 6 cyklů, dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu se u pacientů v rameni užívajícím venetoklax + obinutuzumab začalo postupovat podle 5týdenního plánu titrace dávky venetoklaxu, které pokračovalo až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení titrace dávky pokračovali pacienti od 1. dne 3. cyklu až do posledního dne 12. cyklu v užívání venetoklaxu v dávce 400 mg jednou denně. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do ramene užívajícího obinutuzumab + chlorambucil dostali 1. a 15. den 1. až 12. cyklu 0,5 mg/kg chlorambucilu perorálně. Po dokončení léčby se u pacientů dále sledovala progresse onemocnění a celkové přežití (OS).

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly v obou ramenech studie podobné. Střední věk byl 72 let (rozmezí: 41 až 89); 89 % byli běloši a 67 % byli muži, 36 % mělo stadium Binet B a 43 % stadium Binet C. Medián skóre CIRS byl 8,0 (rozmezí: 0 až 28) a 58 % pacientů mělo CrCl < 70 ml/min. Delece 17p byla detekována u 8 % pacientů, mutace TP53 u 10 % pacientů, delece 11q u 19 % pacientů a nemutovaný IgVH gen u 57 % pacientů. Střední doba následného sledování pro primární analýzu byla 28 měsíců (rozmezí: 0 až 36 měsíců).

Na začátku studie bylo střední množství lymfocytů 55×10^9 buněk/l v obou ramenech studie. Patnáctý den 1. cyklu střední množství kleslo na $1,03 \times 10^9$ buněk/l (rozmezí: 0,2 až $43,4 \times 10^9$ buněk/l) v rameni užívajícím obinutuzumab + chlorambucil a $1,27 \times 10^9$ buněk/l (rozmezí: 0,2 až $83,7 \times 10^9$ buněk/l) v rameni užívajícím venetoklax + obinutuzumab.

Přežití bez progresu (PFS) bylo posouzeno zkoušejícími pomocí doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG [International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG)] v roce 2008.

V době primární analýzy (datem hodnocení údajů byl 17. srpen 2018) došlo k příhodě PFS progresu onemocnění nebo úmrtí u 14 % (30/216) pacientů v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 36 % (77/216) v rameni obinutuzumab + chlorambucil, jak bylo hodnoceno zkoušejícími (poměr rizik [HR]: 0,35 [95% interval spolehlivosti [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifikovaný log-rank test). Medián PFS nebyl dosažen v žádném rameni studie.

Přežití bez progresu bylo také posouzeno nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC) a odpovídalo PFS stanovenému zkoušejícím.

Celkový výskyt odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím byl 85 % (95% CI: 79,2; 89,2) v rameni venetoklax + obinutuzumab a 71 % (95% CI: 64,8; 77,2) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ($p = 0,0007$, Cochranův-Mantelův-Haenszelův test). Kompletní remise + kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně (CR + CRi) hodnocená zkoušejícím byla 50 % v rameni venetoklax + obinutuzumab a 23 % v rameni obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$, Cochranův-Mantelův-Haenszelův test).

Minimální reziduální nemoc (MRN) na konci léčby byla hodnocena s použitím testu alelově specifické oligonukleotidové polymerázové řetězové reakce (ASO-PCR). MRN negativita byla definována jako méně než jedna CLL buňka na 10^4 leukocytů. Četnosti MRN negativity v periferní krvi byly 76 % (95% CI: 69,2; 81,1) v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 35 % (95% CI: 28,8; 42,0) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$). Podle protokolu byla MRN v kostní dřeni hodnocena pouze u pacientů s odpovědí (CR/CRi a částečná remise [PR]). Četnosti MRN negativity v kostní dřeni byly 57 % (95% CI: 50,1; 63,6) v rameni venetoklax + obinutuzumab oproti 17 % (95% CI: 12,4; 22,8) v rameni obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$).

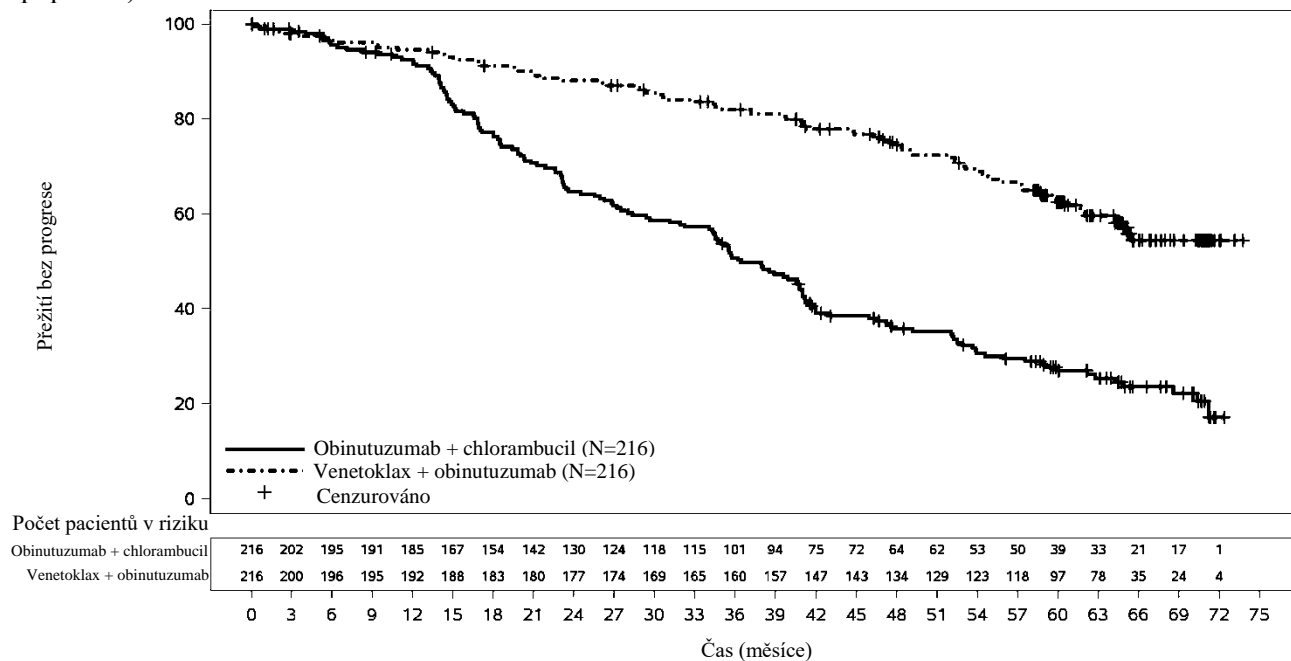
65měsíční sledování

Účinnost byla hodnocena po mediánu sledování 65 měsíců (datem hodnocení údajů byl 8. listopad 2021). Výsledky týkající se účinnosti u 65měsíčního sledování studie CLL14 jsou uvedeny v tabulce 10. Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnocená zkoušejícím je uvedena na obrázku 1.

Tabulka 10: Výsledky týkající se účinnosti hodnocené zkoušejícím ve studii CLL14 (65měsíční sledování)

Cílový parametr	Venetoklax + obinutuzumab (n=216)	Obinutuzumab + chlorambucil (n=216)
Doba přežití bez progresu		
Počet příhod (%)	80 (37)	150 (69)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Celkové přežití		
Počet příhod (%)	40 (19)	57 (26)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI = interval spolehlivosti; NE = není hodnotitelné; NR = nebylo dosaženo		

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce hodnoceného zkoušejícím (intent-to-treat populace) ve studii CLL14 s 65měsíčním sledováním



Přínos kombinace venetoklax + obinutuzumab v podobě PFS ve srovnání s kombinací obinutuzumab + chlorambucil byl pozorován napříč všemi podskupinami hodnocených pacientů, včetně vysoce rizikových pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* a/nebo nemutovaným *IgVH*.

Venetoklax v kombinaci s rituximabem v léčbě pacientů s CLL, kteří dostali alespoň jednu předchozí terapii – studie GO28667 (MURANO)

V randomizované (1:1), multicentrické, otevřené studii fáze 3 byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace venetoklax + rituximab versus bendamustin + rituximab u pacientů s dříve léčenou CLL. Pacienti v rameni užívajícím venetoklax + rituximab dokončili 5týdenní plán titrace dávky přípravku Venclyxto a poté dostávali 400 mg jednou denně po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu, pokud nebyla přítomna progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Podávání rituximabu bylo zahájeno po 5týdenním plánu titrace dávky v dávce 375 mg/m² v 1. cyklu a 500 mg/m² ve 2. – 6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti randomizovaní do ramene bendamustin + rituximab dostávali bendamustin v dávce 70 mg/m² ve dnech 1 a 2 po dobu 6 cyklů a rituximab, jak je popsáno výše.

Střední věk byl 65 let (rozmezí: 22 až 85); 74 % byli muži a 97 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 6,7 roku (rozmezí: 0,3 až 29,5). Střední počet předchozích linií léčby byl 1 (rozmezí: 1 až 5); ty zahrnovaly alkylační látky (94 %), anti-CD20 protilátky (77 %), inhibitory drah B-buněčného receptoru (2 %) a předchozí purinová analoga (81 % včetně 55 % fludarabinu + cyklofosfamidu + rituximabu (FCR)). Na počátku léčby mělo 47 % pacientů jednu nebo více uzlin ≥ 5 cm a 68 % mělo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delece 17p byla detekována u 27 % pacientů, mutace *TP53* u 26 % pacientů, delece 11q u 37 % pacientů a nemutovaný *IgVH* gen u 68 % pacientů. Střední doba následného sledování pro primární analýzu byla 23,8 měsíce (rozmezí: 0,0 až 37,4 měsíce).

Přežití bez progresce bylo hodnoceno zkoušejícími pomocí doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roce 2008.

V době primární analýzy (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2017) došlo k poklesu křivky PFS u 16 % (32/194) pacientů v rameni venetoklax + rituximab oproti 58 % (114/195) v rameni bendamustin + rituximab (HR: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, stratifikovaný log-rank test). Pokles křivky PFS zahrnoval 21 progresí onemocnění a 11 úmrtí v rameni venetoklax + rituximab a 98 progresí onemocnění a 16 úmrtí v rameni bendamustin + rituximab. Medián PFS v rameni

venetoklax + rituximab nebyl dosažen a v rameni bendamustin + rituximab byl 17,0 měsíců (95% CI: 15,5; 21,6).

Odhady 12měsíčního a 24měsíčního PFS byly 93 % (95% CI: 89,1; 96,4) a 85 % (95% CI: 79,1; 90,6) v rameni venetoklax + rituximab a 73 % (95% CI: 65,9; 79,1) a 36 % (95% CI: 28,5; 44,0) v rameni bendamustin + rituximab.

Výsledky hodnocení účinnosti pro primární analýzu byly rovněž posouzeny IRC, která prokázala statisticky významné 81% snížení rizika progresu nebo úmrtí u pacientů léčených kombinací venetoklax + rituximab (HR: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28], $p < 0,0001$).

ORR hodnocený zkoušejícím byl u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem 93 % (95% CI: 88,8; 96,4) s četností CR + CRi 27 %, četností nodulární částečné remise (nPR) 3 % a četností PR 63 %. U pacientů léčených bendamustinem + rituximabem byl ORR 68 % (95% CI: 60,6; 74,2) s četností CR + CRi 8 %, četností nPR 6 % a četností PR 53 %. Medián trvání odpovědi (DOR) nebyl dosažen se střední dobou následného sledování přibližně 23,8 měsíců. ORR hodnocený IRC byl u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem 92 % (95% CI: 87,6; 95,6) s četností CR + CRi 8 %, četností nPR 2 % a četností PR 82 %. U pacientů léčených bendamustinem + rituximabem byl ORR hodnocený IRC 72 % (95% CI: 65,5; 78,5) s četností CR + CRi 4 %, četností nPR 1 % a četností PR 68 %. Nesrovnalost mezi CR hodnocenými IRC a zkoušejícím byla způsobena interpretací reziduální adenopatie na CT vyšetřeních. Osmnáct pacientů v rameni venetoklax + rituximab a 3 pacienti v rameni bendamustin + rituximab měli negativní kostní dřev a lymfatické uzliny < 2 cm.

MRN na konci kombinované léčby byla hodnocena s použitím ASO-PCR a/nebo průtokové cytometrie. MRN negativita byla definována jako méně než jedna CLL buňka na 10^4 leukocytů. Četnosti MRN negativity v periferní krvi byly 62 % (95% CI: 55,2; 69,2) v rameni venetoklax + rituximab oproti 13 % (95% CI: 8,9; 18,9) v rameni bendamustin + rituximab. U pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v periferní krvi, bylo zjištěno, že 72 % (121/167) v rameni venetoklax + rituximab a 20 % (26/128) v rameni bendamustin + rituximab mělo negativní MRN. Četnosti MRN negativity v kostní dřevě byly 16 % (95% CI: 10,7; 21,3) v rameni venetoklax + rituximab oproti 1 % (95% CI: 0,1; 3,7) v rameni bendamustin + rituximab. U pacientů, kteří měli k dispozici výsledky MRN testů v kostní dřevě, bylo zjištěno, že 77 % (30/39) v rameni venetoklax + rituximab a 7 % (2/30) v rameni bendamustin + rituximab mělo negativní MRN.

Medián OS nebyl dosažen ani v jednom rameni. Úmrtí nastalo u 8 % (15/194) pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem a 14 % (27/195) pacientů léčených bendamustinem + rituximabem (poměr rizik: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Do data hodnocení údajů začalo 12 % (23/194) pacientů v rameni venetoklax + rituximab a 43 % (83/195) pacientů v rameni bendamustin + rituximab novou léčbu leukémie nebo zemřelo (stratifikovaný poměr rizik: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Medián doby do nové léčby leukémie nebo smrti v rameni venetoklax + rituximab nebyl dosažen a v rameni bendamustin + rituximab byl 26,4 měsíců.

59měsíční sledování

Účinnost byla hodnocena po mediánu sledování 59 měsíců (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020).

Výsledky týkající se účinnosti u 59měsíčního sledování studie MURANO jsou uvedeny v tabulce 11.

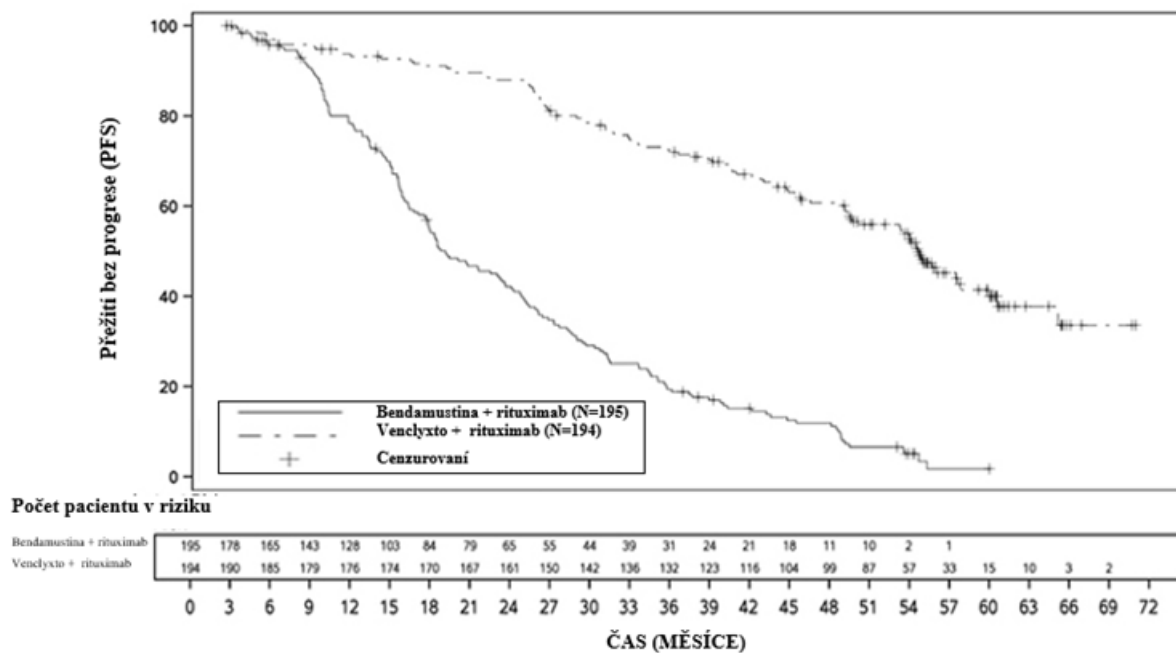
Tabulka 11: Výsledky týkající se účinnosti hodnocené zkoušejícím ve studii MURANO (59měsíční sledování)

Cílový parametr	Venetoklax + rituximab n=194	Bendamustin + rituximab n=195
Doba přežití bez progresse		
Počet příhod (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Medián, měsíce (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Celkové přežití		
Počet příhod (%)	32 (16)	64 (33)
Poměr rizik (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60měsíční odhad, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Doba do další léčby leukémie		
Počet příhod (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Medián, měsíce (95% CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Poměr rizik, stratifikovaný (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRN negativita^c		
Periferní krev na konci léčby, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Odhad 3letého PFS z konce léčby, % (95% CI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
Odhad 3letého OS z konce léčby, % (95% CI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
CI = interval spolehlivosti; MRN = minimální reziduální nemoc; NE = není hodnotitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresse; NA = neuplatňuje se.		
^a Kvůli progresi onemocnění bylo 87 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 148 v rameni bendamustin + rituximab a kvůli úmrtí bylo 14 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 19 událostí v rameni bendamustin + rituximab.		
^b Kvůli započetí nové léčby leukémie bylo 68 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 123 v rameni bendamustin + rituximab a kvůli úmrtí bylo 21 událostí v rameni venetoklax + rituximab a 26 událostí v rameni bendamustin + rituximab.		
^c Minimální reziduální nemoc byla hodnocena s použitím alelově specifické oligonukleotidové polymerázové řetězové reakce (ASO-PCR) a/nebo průtokové cytometrie. Hraniční hodnota pro negativní stav byla jedna CLL buňka na 10 ⁴ leukocytů.		
^d U pacientů, kteří dokončili léčbu venetoklaxem bez progresse (130 pacientů).		
^e U pacientů, kteří dokončili léčbu venetoklaxem bez progresse a byli MRN negativní (83 pacientů).		
^f Žádný ekvivalent ke konci léčebné návštěvy v rameni bendamustin + rituximab.		

Celkem 130 pacientů v rameni venetoklax + rituximab dokončilo 2 roky léčby venetoklaxem bez progresse. U těchto pacientů byl odhad 3letého PFS po léčbě 51 % (95% CI: 40,2; 61,9).

Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnocená zkoušejícím je uvedena na obrázku 2.

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce hodnoceného zkoušejícím (intent-to-treat populace) ve studii MURANO (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020) s 59měsíčním sledováním



Výsledky v analýzách podskupin

Přínos kombinace venetoklax + rituximab pro PFS ve srovnání s kombinací bendamustin + rituximab byl pozorován konzistentně napříč všemi podskupinami hodnocených pacientů, včetně vysoce rizikových pacientů s delecí 17p/mutací TP53 a/nebo nemutovaným IgVH (obrázek 3).

Obrázek 3: Stromový graf přežití bez progresu hodnoceného zkoušejícím u podskupin ze studie MURANO (datem hodnocení údajů byl 8. květen 2020) s 59měsíčním sledováním

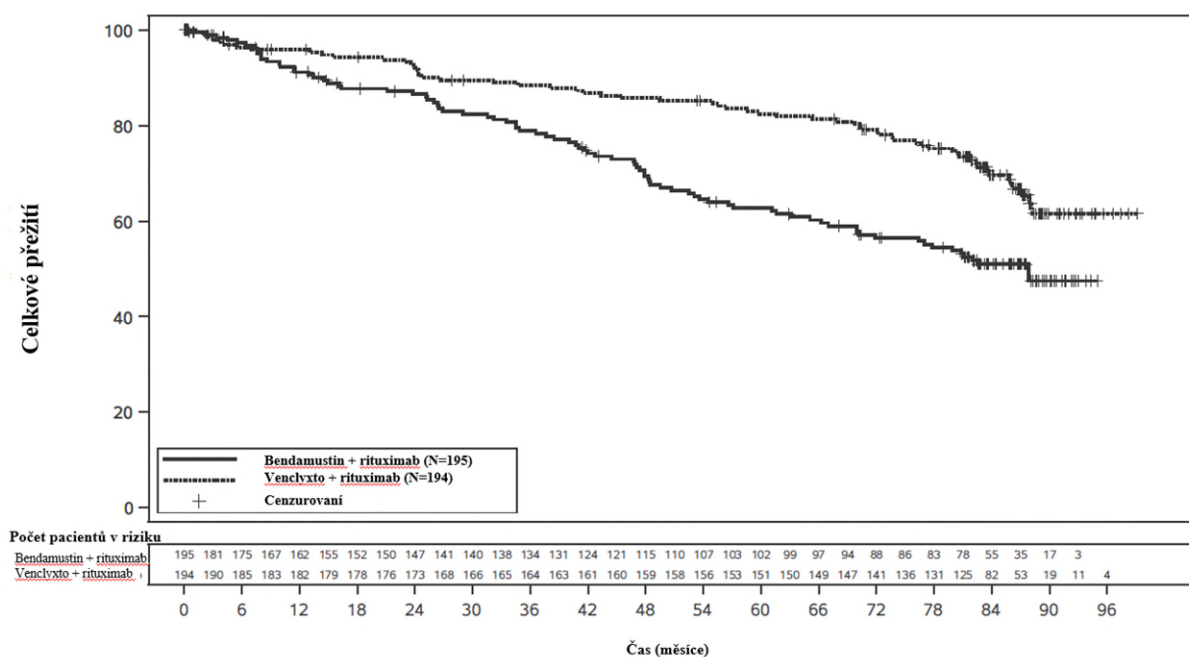
Podskupiny	Rituximab (N=195)			Rituximab (N=194)			95% Wald CI	Venetoclax+ Rituximab lepší	Bendamustine+ Rituximab lepší
	Celkem n	n	Medián (měsíce)	N	Medián (měsíce)	Poměr rizik			
Všichni pacienti	389	195	17.0	194	53.6	0.21	(0.16, 0.27)		
Delece chromozomu 17p (centrální)									
Normální	250	123	21.6	127	55.1	0.19	(0.13, 0.27)		
Abnormální	92	46	14.6	46	47.9	0.27	(0.16, 0.45)		
Mutace p53 a/nebo Delece chromozomu 17p (centrální)									
Nemutovaný	201	95	22.9	106	56.6	0.18	(0.12, 0.26)		
Mutovaný	147	75	14.2	72	45.3	0.26	(0.17, 0.38)		
Věková skupina 65 (let)									
<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)		
Věková skupina 75 (let)									
<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)		
Počet předchozích režimů									
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)		
Lymfomová masa (lymfatické uzliny s největším průměrem)									
< 5 cm	197	97	16.6	100	53.8	0.21	(0.14, 0.30)		
≥ 5 cm	172	88	15.8	84	48.4	0.19	(0.13, 0.29)		
Výchozí stav mutace IgVH									
Mutovaný	104	51	24.2	53	NE	0.14	(0.07, 0.26)		
Nemutovaný	246	123	15.7	123	52.2	0.19	(0.13, 0.26)		
Rezistence y.s. relaps na většinu předchozích terapií									
Rezistence	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)		

Stav delece 17p byl stanoven na základě výsledků vyšetření z centrální laboratoře.
Nestratifikovaný poměr rizik je zobrazený na ose X v logaritmické stupnici.
NE = není hodnotitelné.

Finální analýza celkového přežití (86měsíční sledování)

V době finální analýzy celkového přežití (datem hodnocení údajů byl 3. srpen 2022) zemřelo celkem 144 randomizovaných pacientů; 60/194 pacientů (31 %) v rameni venetoklax + rituximab a 84/195 pacientů (43 %) v rameni bendamustin + rituximab. Medián OS nebyl dosažen v rameni venetoklax + rituximab a v rameni bendamustin + rituximab činil 88 měsíců. Odhadované riziko úmrtí se u pacientů léčených venetoklaxem + rituximabem snížilo o 47 % (stratifikovaný HR = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). Finální analýza OS nebyla kontrolována chybou typu I. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití je uvedena na obrázku 4.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (intent-to-treat populace) ve studii MURANO (datem hodnocení údajů byl 3. srpen 2022) s 86měsíčním sledováním



Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 – studie M13-982

Bezpečnost a účinnost venetoklaxu u 107 pacientů s dříve léčenou CLL s delecí 17p byla hodnocena v multicentrické otevřené studii s jedním ramenem (M13-982). Pacienti prošli 4 až 5týdenním obdobím titrace dávky začínající na 20 mg a zvyšující se na 50 mg, 100 mg, 200 mg a konečných 400 mg jednou denně. Pacienti pak pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo pozorování nepřijatelné toxicity. Střední věk byl 67 let (rozmezí 37 až 85 let); 65 % tvořili muži a 97 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 6,8 let (rozmezí 0,1 až 32 let; n=106). Střední počet předchozích anti-CLL terapií byl 2 (rozmezí 1 až 10 terapií); 49,5 % pacientů bylo dříve léčeno nukleosidovým analogem, 38 % rituximabem a 94 % alkylační látkou (včetně 33 % léčených bendamustinem). Na počátku mělo 53 % pacientů jednu nebo více uzlin ≥ 5 cm a 51 % mělo $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. Z celkového počtu pacientů bylo 37 % (34/91) refrakterních na fludarabin, 81 % (30/37) mělo nezmutovaný gen *IgVH* a 72 % (60/83) mělo mutaci genu *TP53*. Střední doba léčby v době hodnocení byla 12 měsíců (rozmezí 0 až 22 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ORR hodnocený IRC podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG v roce 2008. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12. Data týkající se účinnosti jsou uvedena pro 107 pacientů k 30. dubnu 2015. Další 51 pacientů bylo zařazeno do kohorty sledující další bezpečnost. Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícími jsou uvedeny pro 158 pacientů k pozdějšímu datu, 10. červnu 2016. Střední doba léčby u 158 pacientů byla 17 měsíců (rozsah 0 až 34 měsíců).

Tabulka 12: Výsledky účinnosti u dříve léčených pacientů s CLL s delecí 17p (studie M13-982)

Cílový parametr	Hodnocení IRC (n=107) ^a	Hodnocení zkoušejícího (n=158) ^b
Datum hodnocení	30. duben 2015	10. červen 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 (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS (%) (95% CI)		
12měsíční odhad	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24měsíční odhad	NA	52 (43; 61)
PFS (měsíce, medián (95% CI))	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR (měsíce, medián (rozsah))	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)
<p>^a Jeden pacient neměl delecii 17p. ^b Zahrnuje 51 dalších pacientů z kohorty sledující další bezpečnost. CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; nPR = nodulární PR; NA = není k dispozici; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; PFS = přežití bez progresu, PR = částečná remise; TTR = čas do první odpovědi.</p>		

Minimální reziduální nemoc (MRN) byla hodnocena pomocí průtokové cytometrie u 93 ze 158 pacientů, kteří při léčbě venetoklaxem dosáhli CR, CRi nebo PR s limitovaným zbývajícím onemocněním. MRN negativita byla definována jako výsledek pod 0,0001 (< 1 CLL buňka na 10⁴ leukocytů ve vzorku). Dvacet sedm procent (42/158) pacientů bylo MRN negativních v periferní krvi, včetně 16 pacientů, kteří byli MRN negativní i v kostní dřeni.

Venetoklax v monoterapii v léčbě pacientů s CLL, u nichž selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru – studie M14-032

Účinnost a bezpečnost venetoklaxu u pacientů s CLL dříve léčených ibrutinibem nebo idelalisibem, u nichž tato terapie selhala, byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, nerandomizované studii fáze 2 (M14-032). Pacienti dostávali venetoklax podle doporučeného plánu titrace dávky. Pacienti pak pokračovali v užívání venetoklaxu 400 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo do pozorování nepřijatelné toxicity.

V době hodnocení údajů (26. červenec 2017) bylo zařazeno a venetoklaxem léčeno 127 pacientů. Z nich bylo 91 pacientů dříve léčeno ibrutinibem (rameno A) a 36 idelalisibem (rameno B). Střední věk byl 66 let (rozmezí 28 až 85 let); 70 % tvořili muži a 92 % byli běloši. Střední doba od diagnózy byla 8,3 let (rozmezí 0,3 až 18,5 let; n=96). Chromozomálními aberacemi byly delecce 11q (34 %, 43/127), delecce 17p (40 %, 50/126), mutace genu *TP53* (38 %, 26/68) a nemutovaný *IgVH* (78 %, 72/92). Na počátku mělo 41 % pacientů jednu nebo více uzlin ≥ 5 cm a 31 % mělo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Střední počet předchozích protinádorových terapií byl 4 (rozmezí 1 až 15) ve skupině ibrutinibu a 3 (rozmezí 1 až 11) ve skupině idelalisibu. Celkem bylo 65 % pacientů dříve léčeno nukleosidovým analogem, 86 % rituximabem, 39 % ostatními monoklonálními protilátkami a 72 % alkylační látkou (včetně 41 % předléčených bendamustinem). Střední doba léčby venetoklaxem byla v době hodnocení 14,3 měsíců (rozmezí 0,1 až 31,4 měsíců).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ORR podle doporučených postupů IWCLL aktualizovaných NCI-WG. Hodnocení odpovědi se provádělo v 8. a 24. týdnu a poté každých 12 týdnů.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejících u pacientů, u nichž selhal inhibitor dráhy B-buněčného receptoru (studie M14-032)

Cílový parametr	Rameno A (po selhání ibrutinibu) (n=91)	Rameno B (po selhání idelalisibu) (n=36)	Celkem (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)			
12měsíční odhad	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24měsíční odhad	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, měsíce, medián (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI)			
12měsíční odhad	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, měsíce, medián (rozsah)	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
Delece 17p a/nebo mutace <i>TP53</i>			
ORR, % (95% CI)			
Ano	(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 spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou kostní dřeně; nPR = nodulární PR; NR = nebylo dosaženo; ORR = celkový výskyt odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná remise; TTR = doba do první odpovědi.			

Údaje o účinnosti dále hodnotila IRC a výsledný kombinovaný ORR byl 70 % (rameno A: 70 %; rameno B: 69 %). U jednoho pacienta (po selhání terapie ibrutinibem) bylo dosaženo CRi. ORR u pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* byl 72 % (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) v rameni A a 67 % (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) v rameni B. U pacientů bez delece 17p a/nebo mutace *TP53* byl ORR 69 % (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) v rameni A a 71 % (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) v rameni B.

Střední OS a DOR nebylo dosaženo u střední doby sledování přibližně 14,3 měsíce v rameni A a 14,7 měsíců v rameni B.

Dvacet pět procent (32/127) pacientů mělo MRN negativní v periferní krvi, včetně 8 pacientů, kteří měli MRN negativní i v kostní dřeni.

Akutní myeloidní leukémie

Venetoklax byl studován u dospělých pacientů, kteří byli ve věku ≥ 75 let, nebo kteří měli komorbiditu znemožňující použití intenzivní indukční chemoterapie na základě alespoň jednoho z následujících kritérií: skóre výchozího stavu výkonnosti (performance status) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–3, závažná srdeční nebo plicní komorbidita, středně těžká porucha jaterních funkcí, clearance kreatininu (CrCl) < 45 ml/min nebo jiná komorbidita.

Venetoklax v kombinaci s azacitidinem v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AML – studie M15-656 (VIALE-A)

Studie VIALE-A byla randomizovaná (2:1) dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze 3, ve které se hodnotily účinnost a bezpečnost venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí k intenzivní chemoterapii.

U pacientů ve studii VIALE-A se během prvního 28denního cyklu léčby po 3 dny postupovalo podle plánu titrace denní dávky na konečnou dávku 400 mg jednou denně (viz bod 4.2) a poté v následujících cyklech pacienti dostávali venetoklax 400 mg perorálně jednou denně. Azacitidin 75 mg/m² byl podáván buď intravenózně, nebo subkutánně v 1. – 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Během titrace dostávali pacienti profylaxi TLS a byli hospitalizováni z důvodu monitorování. Jakmile byla vyšetřením kostní dřeně potvrzena remise definovaná jako méně než 5 % leukemických blastů s cytopenií 4. stupně po léčbě v 1. cyklu, bylo podávání venetoklaxu nebo placebo přerušeno na 14 dnů nebo do dosažení absolutního počtu neutrofilů ≥ 500 /mikrolitr a počtu trombocytů $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitr. U pacientů s rezistentním onemocněním na konci 1. cyklu

bylo po 2. nebo 3. cyklu, dle klinické indikace, provedeno vyšetření kostní dřeně. Podávání azacitidinu bylo po přerušení znovu zahájeno v témže dni jako venetoklax, nebo placebo (viz bod 4.2). Ke snížení dávky azacitidinu došlo v klinické studii z důvodu léčby hematologické toxicity (viz Souhrn údajů o přípravku pro azacitidin). Pacienti byli dále léčeni v cyklech až do progresu onemocnění nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.

Randomizováno bylo celkem 431 pacientů: 286 do ramene s venetoklaxem + azacitidinem a 145 do ramene s placebem + azacitidinem. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi rameny s venetoklaxem + azacitidinem a rameny s placebem + azacitidinem podobné. Celkově byl medián věku 76 let (rozmezí: 49 až 91 let), 76 % pacientů byli běloši, 60 % byli muži a skóre stavu výkonnosti podle ECOG bylo ve výchozím stavu 0 nebo 1 u 55 % pacientů, 2 u 40 % pacientů a 3 u 5 % pacientů. 75 % pacientů mělo AML *de novo* a 25 % mělo sekundární AML. Ve výchozím stavu mělo 29 % pacientů počet blastů v kostní dřeni < 30 %, 22 % pacientů mělo počet blastů v kostní dřeni ≥ 30 % až < 50 % a 49 % pacientů mělo počet blastů v kostní dřeni ≥ 50 %. Střední nebo vysoké cytogenetické riziko mělo 63 % resp. 37 % pacientů. Byly identifikovány tyto mutace: mutace v genu *TP53* u 21 % (52/249), mutace v genu *IDH1* a/nebo *IDH2* u 24 % (89/372), 9 % (34/372) mělo mutace v genu *IDH1*; 16 % (58/372) mělo mutace v genu *IDH2*, 16 % (51/314) mělo mutace v genu *FLT3* a 18 % (44/249) mělo mutace v genu *NPM1*.

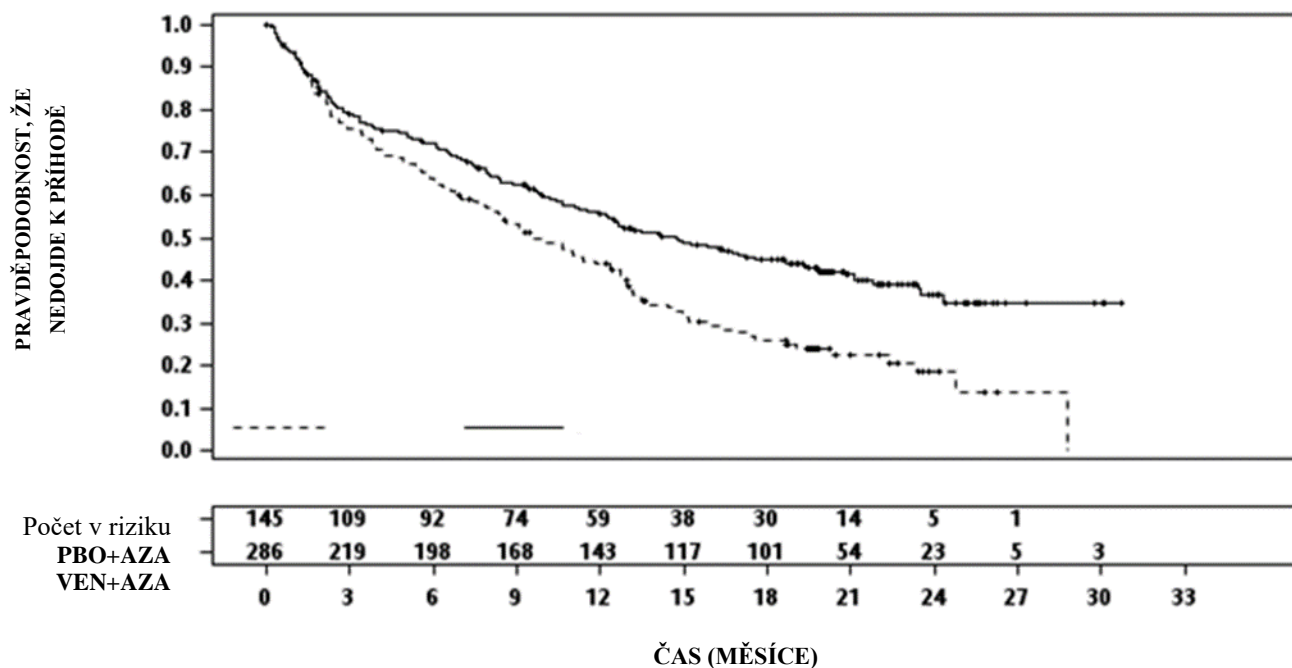
Primární cílové parametry účinnosti ve studii byly celkové přežití (OS) měřené od data randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny a kombinovaná míra CR (kompletní remise + kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu [CR+CRi]). Medián celkového sledování v době analýzy byl 20,5 měsíce (rozmezí: < 0,1 až 30,7 měsíce).

Léčba venetoklaxem + azacitidinem vykazovala 34% snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem + azacitidinem ($p < 0,001$). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii VIALE-A

Cílový parametr	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
Celkové přežití ^a	(n=286)	(n=145)
Počet příhod n (%)	161 (56)	109 (75)
Medián ^a přežití, měsíce (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Poměr rizik ^b (95% CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-hodnota ^b	<0,001	
Míra CR+CRi ^c	(n=147)	(n=79)
n (%) (95% CI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
p-hodnota ^d	<0,001	
CI = interval spolehlivosti; CR = (kompletní remise) byla definována jako absolutní počet neutrofilů > 1 000/mikrolitr, trombocyty > 100 000/mikrolitr, bez nutnosti transfuze erytrocytů a kostní dřeň s < 5 % blastů. Nepřítomnost cirkulujících blastů a blastů s Auerovými tyčinkami; nepřítomnost extramedulárního onemocnění; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu. ^a Kaplanův-Meierův odhad při druhé předběžné analýze (ukončení sběru dat 4. ledna 2020). ^b Odhad poměru rizik (venetoklax + azacitidin vs. placebo + azacitidin) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaných podle cytogenetiky (střední riziko, vysoké riziko) a věku (18 až < 75, ≥ 75) v době randomizace; p-hodnoty na základě log-rank testu stratifikovaného podle stejných faktorů. ^c Míra CR+CRi je z plánované předběžné analýzy prvních 226 randomizovaných pacientů s 6měsíčním sledováním při první předběžné analýze (ukončení sběru dat 1. října 2018). ^d p-hodnota je z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle věku (18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace.		

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii VIALE-A



Hlavní sekundární cílové parametry účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Doplnkové cílové parametry účinnosti ve studii VIALE A

Cílový parametr	Venetoklax + azacitidin n=286	Placebo + azacitidin n=145
Míra CR		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95% CI)	(31, 43)	(12, 25)
p-hodnota ^a	<0,001	
Medián DOR ^b , měsíce	17,5	13,3
(95% CI)	(15,3; -)	(8,5; 17,6)
Míra CR+CRi		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95% CI)	(61, 72)	(21, 36)
Medián DOR ^b , měsíce	17,5	13,4
(95% CI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
Míra CR+CRi do zahájení 2. cyklu		
n (%)	124 (43)	11 (8)
(95% CI)	(38, 49)	(4, 13)
p-hodnota ^a	<0,001	
Míra nezávislosti na transfuzích, trombocyty		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95% CI)	(63, 74)	(41, 58)
p-hodnota ^a	<0,001	
Míra nezávislosti na transfuzích, erytrocyty		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95% CI)	(54, 66)	(27, 44)
p-hodnota ^a	<0,001	

Míra odpovědi CR+CRi u MRD ^d		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95% CI)	(19, 29)	(4, 13)
p-hodnota ^a	<0,001	
Přežití bez sledovaných příhod		
Počet příhod, n (%)	191 (67)	122 (84)
Medián EFS ^e , měsíce	9,8	7,0
(95% CI)	(8,4; 11,8)	(5,6; 9,5)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,63 (0,50; 0,80)	
p-hodnota ^c	<0,001	
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu; DOR = trvání odpovědi; EFS = přežití bez sledovaných příhod; MRD = minimální/měřitelná reziduální nemoc; n = počet odpovědí nebo počet příhod; - = nebylo dosaženo.		
CR (kompletní remise) byla definována jako absolutní počet neutrofilů > 1 000/mikrolitr, trombocyty >100 000/mikrolitr, bez nutnosti transfuze erytrocytů a kostní dřev s < 5 % blastů. Nepřítomnost cirkulujících blastů a blastů s Auerovými tyčinkami; nepřítomnost extramedulárního postižení.		
Nezávislost na transfuzní léčbě byla definována jako období nejméně 56 po sobě následujících dnů (≥ 56 dnů) bez podání transfuze po první dávce hodnoceného přípravku a při podání, nebo před podáním poslední dávky hodnoceného přípravku + 30 dní, nebo před relapsem nebo progresí onemocnění nebo před zahájením terapie po léčbě podle toho, co nastane dříve.		
^a p-hodnota je z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle věku (18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetického rizika (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace.		
^b DOR (trvání odpovědi) bylo definováno jako doba od první odpovědi CR u DOR CR, od první odpovědi CR nebo CRi u DOR CR+CRi, do prvního data morfologicky potvrzeného relapsu, potvrzeného progredujícího onemocnění nebo úmrtí v důsledku progresse onemocnění podle toho, co nastalo dříve. Medián DOR je z Kaplanova-Meierova odhadu.		
^c Odhad poměru rizik (venetoklax + azacitidin vs. placebo + azacitidin) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaných podle věku (18 až < 75, ≥ 75) a cytogenetiky (střední riziko, vysoké riziko) v době randomizace; p-hodnoty na základě log-rank testu stratifikovaného podle stejných faktorů.		
^d Míra odpovědi CR+CRi u MRD je definována jako % pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi a vykazali odpověď MRD < 10 ⁻³ blastů v kostní dřevě při vyšetření standardizovanou centrálně hodnocenou vícebarevnou průtokovou cytometrií.		
^e Kaplanův-Meierův odhad.		

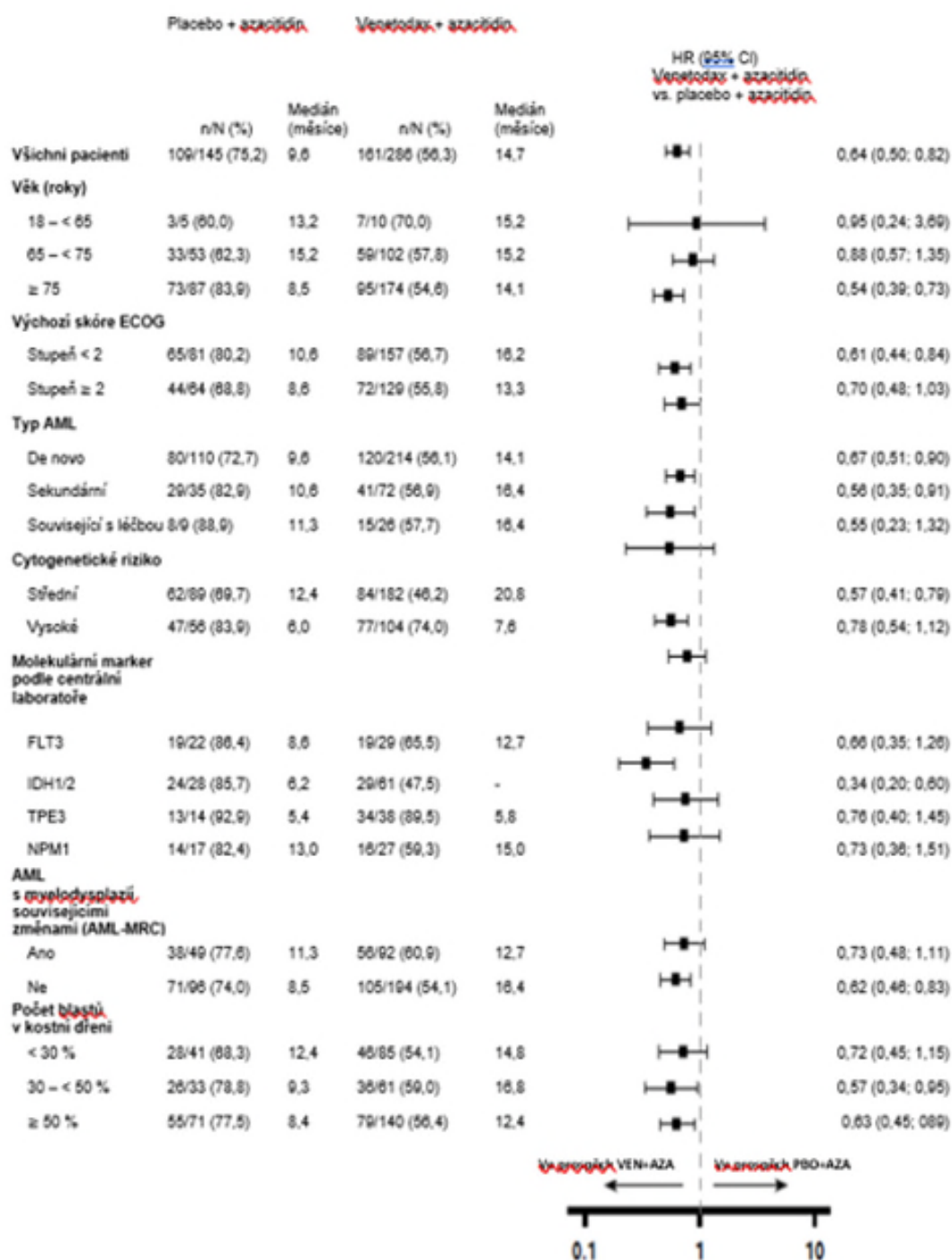
U pacientů s mutací v genu *FLT3* byla míra CR+CRi 72 % (21/29; [95% CI: 53, 87]) a 36 % (8/22; [95% CI: 17, 59]) v rameni s venetoklaxem + azacitidinem resp. v rameni s placebem + azacitidinem (p=0,021).

U pacientů s mutacemi v genech *IDH1/IDH2* byla míra CR+CRi 75 % (46/61; [95% CI: 63, 86]) a 11 % (3/28; [95% CI: 2, 28]) v rameni s venetoklaxem + azacitidinem resp. v rameni s placebem + azacitidinem (p<0,001).

Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu závislí na transfuzích erytrocytů a byli léčeni venetoklaxem + azacitidinem, se 49 % (71/144) stalo nezávislými na transfuzní léčbě. Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu závislí na transfuzích trombocytů a byli léčeni venetoklaxem + azacitidinem, se 50 % (34/68) stalo nezávislými na transfuzní léčbě.

Medián doby do první odpovědi CR nebo CRi byl při léčbě venetoklaxem + azacitidinem 1,3 měsíce (rozmezí: 0,6 až 9,9 měsíce). Medián doby do nejlepší odpovědi CR nebo CRi byl 2,3 měsíce (rozmezí: 0,6 až 24,5 měsíce).

Obrázek 6: Graf forest plot celkového přežití podle podskupin ze studie VIALE-A



- = nebylo dosaženo.

Pro předem specifikovaný sekundární cílový parametr OS v podskupině s mutacemi v genech *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (nestratifikovaný log-rank test).

Nestratifikovaný poměr rizik (HR) je zobrazený na ose X v logaritmické stupnici.

Venetoklax v kombinaci s azacitidinem, nebo decitabinem v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AML - M14-358

Studie M14-358 byla nerandomizovaná klinická studie fáze 1/2 posuzující venetoklax v kombinaci s azacitidinem ($n=84$) nebo decitabinem ($n=31$) u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí k intenzivní chemoterapii.

Pacientům byl podáván venetoklax s denní titrací do konečné dávky 400 mg jednou denně. Podávání azacitidinu ve studii M14-358 bylo podobné jako v randomizované studii VIALE-A. Decitabin byl podáván v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

Medián doby sledování u venetoklaxu + decitabinu byl 40,4 měsíce (rozmezí: 0,7 až 42,7 měsíce).

Medián věku pacientů léčených venetoklaxem + decitabinem byl 72 let (rozmezí: 65–86 let), 87 % pacientů byli běloši, 48 % byli muži a 87% pacientů mělo skóre ECOG 0 nebo 1. Míra CR+CRi u kombinace s decitabinem byla 74 % (95% CI: 55, 88).

Starší pacienti

Ze 194 pacientů dříve léčených pro CLL, kteří dostávali kombinaci venetoklaxu a rituximabu, bylo 50 % ve věku 65 let a více.

Ze 107 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M13-982, bylo 57 % ve věku 65 let a více.

Ze 127 pacientů, u nichž byla hodnocena účinnost ve studii M14-032, bylo 58 % ve věku 65 let a více.

Z 352 pacientů, u nichž byla hodnocena bezpečnost ve 3 otevřených studiích v monoterapii, bylo 57 % ve věku 65 let a více.

Z 283 pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených v klinické studii VIALE-A (rameno s venetoklaxem + azacitidinem) bylo 96 % ve věku \geq 65 let a 60 % bylo ve věku \geq 75 let.

Z 31 pacientů léčených v klinické studii M14-358 venetoklaxem v kombinaci s decitabinem bylo 100 % ve věku \geq 65 let a 26 % bylo ve věku \geq 75 let.

V bezpečnosti ani účinnosti nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty ve studiích v kombinaci a v monoterapii.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Venclxyto u všech podskupin pediatrické populace u CLL (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Venclxyto u jedné či více podskupin pediatrické populace u AML (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace venetoklaxu v plasmě byla po násobném perorálním podání dosažena 5–8 hodin po užití dávky. AUC venetoklaxu v ustáleném stavu se v rozmezí dávek 150–800 mg poměrně zvyšovala. Při dietě s nízkým příjmem tuků bylo průměrné C_{max} venetoklaxu v ustáleném stavu (\pm standardní odchylka) $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{24} byla $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ při dávce 400 mg jednou denně.

Vliv jídla

Podání s jídlem s nízkým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu přibližně 3,4násobně a podání s jídlem s vysokým obsahem tuků zvýšilo expozici venetoklaxu 5,1–5,3násobně v porovnání s hodnotami nalačno. Doporučuje se venetoklax podávat s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Venetoklax se vysoce váže na proteiny v lidské plasmě, přičemž nenavázaná frakce v plasmě je < 0,01 v koncentračním rozmezí 1–30 mikromolu (0,87–26 µg/ml). Průměrný poměr krev:plasma byl 0,57. Populační odhad zdánlivého distribučního objemu ($V_{d_{ss}}/F$) venetoklaxu se u pacientů pohyboval v rozmezí 256–321 l.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že venetoklax se metabolizuje převážně přes cytochrom P450 CYP3A4. Jako hlavní metabolit v plasmě byl identifikován M27 s inhibiční aktivitou proti BCL-2, která je nejméně 58násobně nižší než aktivita venetoklaxu *in vitro*.

Studie lékových interakcí in vitro

Společné podávání se substráty CYP a UGT

Studie *in vitro* ukázaly, že venetoklax není ani inhibítoem, ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 v klinicky relevantních koncentracích. Venetoklax je slabým inhibítoem CYP2C8, CYP2C9 a UGT1A1 *in vitro*, ale nepředpokládá se u něj vyvolání klinicky relevantní inhibice. Venetoklax není inhibítoem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

Společné podávání se substráty/inhibitory transportérů

Venetoklax je substrátem P-gp a BCRP a inhibítoem P-gp a BCRP a slabým inhibítoem OAT1B1 *in vitro* (viz bod 4.5). Neočekává se, že by venetoklax inhiboval OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2K v klinicky relevantních koncentracích.

Eliminace

Populační odhad eliminačního poločasu terminální fáze venetoklaxu byl přibližně 26 hodin. Venetoklax vykazuje minimální poměr akumulace 1,30–1,44. Po jednorázovém perorálním podání 200 mg radioaktivně značeného [¹⁴C]-venetoklaxu zdravým subjektům se > 99,9 % dávky vyloučilo během 9 dnů stolicí a < 0,1 % dávky bylo vyloučeno močí. Nezměněný venetoklax tvořil 20,8 % podané radioaktivní dávky vyloučené stolicí. Farmakokinetika venetoklaxu se v čase nemění.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 321 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ($CrCl \geq 60$ a < 90 ml/min), 219 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl \geq 30$ a < 60 ml/min), 5 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl \geq 15$ a < 30 ml/min) a 224 subjektů s normální funkcí ledvin ($CrCl \geq 90$ ml/min) bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je podobná jako u osob s normální funkcí ledvin. Farmakokinetika venetoklaxu nebyla studována u subjektů s hodnotou $CrCl < 15$ ml/min ani u pacientů na dialýze (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 74 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, 7 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a 442 subjektů s normální funkcí jater bylo zjištěno, že expozice venetoklaxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je podobná jako u osob s normální funkcí jater. Lehká porucha funkce jater byla definována jako normální celkový bilirubin a aspartát transamináza (AST) > horní hranice normy (ULN) nebo celkový

bilirubin > 1,0 až 1,5krát ULN, středně těžká porucha funkce jater jako celkový bilirubin > 1,5 až 3,0krát ULN a těžká porucha funkce jater jako celkový bilirubin > 3,0 ULN.

Ve specializované studii týkající se poruchy funkce jater byly hodnoty C_{max} a AUC venetoklaxu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A; n=6) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B; n=6) podobné jako u subjektů s normální funkcí jater, po podání jednorázové dávky 50 mg venetoklaxu. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C; n=5) byla průměrná hodnota C_{max} venetoklaxu podobná jako u subjektů s normální funkcí jater, ale AUC_{inf} venetoklaxu bylo průměrně 2,7násobně vyšší (rozmezí: žádná změna až 5násobně vyšší) než AUC_{inf} venetoklaxu u subjektů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a rasy

Na základě populační farmakokinetické analýzy bylo zjištěno, že věk, pohlaví a tělesná hmotnost nemají na clearance venetoklaxu vliv. Expozice je o 67 % vyšší u asijských pacientů v porovnání s neasijskými pacienty. Tento rozdíl není pokládán za klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K toxicitám pozorovaným ve studiích na zvířatech zkoumajících venetoklax patřilo na dávce závislé snížení počtu lymfocytů a erytrocytární masy. Oba účinky byly po vysazení venetoklaxu reverzibilní, přičemž k obnově počtu lymfocytů došlo 18 týdnů po léčbě. Byly postiženy B- i T-buňky, ale k nejvýznamnějšímu poklesu došlo u B buněk.

Venetoklax také vyvolal nekrózu jednotlivých buněk v různých tkáních, včetně žlučníku a exokrinního pankreatu, bez průkazu narušení integrity tkáně nebo dysfunkce orgánu; tato zjištění byla co do velikosti minimální až mírná.

Přibližně po 3 měsících podávání psům venetoklax vyvolal progresivní zbledení srsti vyvolané ztrátou melaninu v chlupech.

Kancerogenita/genotoxicita

Venetoklax a hlavní lidský metabolit M27 nebyly kancerogenní v 6měsíční transgenní (Tg.rasH2) studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách do 400 mg/kg/den venetoklaxu a při jedné dávce M27 v množství 250 mg/kg/den. Hranice expozice (AUC) při klinické AUC v dávce 400 mg/den byly u venetoklaxu přibližně 2násobné a u M27 5,8násobné.

Venetoklax nebyl genotoxický ve studii bakteriální mutagenity, ve studii aberace chromozomů *in vitro* ani v myším testu mikrojader *in vivo*. Metabolit M27 byl negativní při hodnocení genotoxicity v testech bakteriální mutagenity a chromozomální aberace.

Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility a časného vývoje embrya u myších samců a samic nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Testikulární toxicita (ztráta zárodečných buněk) byla pozorována ve všeobecných studiích toxicity u psů při expozicích 0,5- až 18násobně vyšších než expozice AUC u člověka při dávce 400 mg. Reverzibilita tohoto zjištění nebyla prokázána.

Ve studiích vývoje embrya a plodu u myši byl venetoklax spojen se zvýšenou poimplantační ztrátou a sníženou hmotností plodu při expozicích rovnajících se 1,1násobku expozice AUC u člověka při dávce 400 mg. Hlavní lidský metabolit M27 byl spojen s postimplantační ztrátou a resorpcí při expozicích přibližně 9krát vyšších než expozice AUC M27 u člověka při dávce 400 mg venetoklaxu. U králíků byl venetoklax toxický pro matky, ale při expozicích rovnajících se 0,1násobku expozice AUC u člověka při dávce 400 mg nebyl toxický pro plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Venclyxto 10 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kopovidon (K 28)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Polysorbát 80 (E 433)
Natrium-stearyl-fumarát
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Mastek (E 553b)

Venclyxto 50 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kopovidon (K 28)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Polysorbát 80 (E 433)
Natrium-stearyl-fumarát
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Mastek (E 553b)

Venclyxto 100 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kopovidon (K 28)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Polysorbát 80 (E 433)
Natrium-stearyl-fumarát
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

Potahová vrstva

Žlutý oxid železitý (E 172)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Venclyxto 10 mg potahované tablety
2 roky

Venclyxto 50 mg potahované tablety
2 roky

Venclyxto 100 mg potahované tablety
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Venclyxto se dodávají v blistrech z PVC/PE/PCTFE a hliníkové fólie obsahujících 1, 2 nebo 4 potahované tablety.

Venclyxto 10 mg potahované tablety
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 10 nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách).

Venclyxto 50 mg potahované tablety
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 5 nebo 7 tablet (v blistrech po 1 tabletě).

Venclyxto 100 mg potahované tablety
Potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 7 (v blistrech po 1 tabletě) nebo 14 tablet (v blistrech po 2 tabletách); nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 112 tablet (4 x 28 tablet (v blistrech po 4 tabletách)).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. prosince 2016
Datum posledního prodloužení: 11. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.