I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Venclyxto 10 mg filmtabletta
10 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 50 mg filmtabletta
50 mg venetoklax filmtablettánként.

Venclyxto 100 mg filmtabletta
100 mg venetoklax filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

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

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

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Venclyxto monoterápiaként javallott olyan, 17p deléciót vagy *TP53* mutációt hordozó, krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható, vagy az eredménytelen volt.

A Venclyxto monoterápiaként javallott olyan, 17p deléciót vagy TP53 mutációt nem hordozó, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél az immuno-kemoterápia és a B-sejt receptor jelút gátlás is eredménytelen volt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

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

1. táblázat: A dózisnövelés ütemezése

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

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

A kezelést a betegség progressziójáig, vagy addig kell folytatni, ameddig a beteg a kezelést tolerálja.

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

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

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

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

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

Laboratóriumi vizsgálatok
Az adagolás megkezdése előtt: minden betegnél vérkémiai laborvizsgálatot kell végezni az első adag alkalmazása előtt a vesefunkció értékelése és a fennálló eltérések korrekciója érdekében. A titrálás időszakában minden egyes soron következő dózisemelés előtt ismételten értékelni kell a vérképet.

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

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

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

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

2. táblázat: Dózismódosítás tumorlízis szindróma és egyéb toxicitások esetén

A kezelés megszakításakor alkalmazott dózis (mg)	**Adagolás újrakezdésekor alkalmazandó dózis (mg[a])**
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a]A módosított adagot 1 hétig kell alkalmazni a dózis növelése előtt.	

Azoknál a betegeknél, akiknél a dózistitrálás első 5 hetében több mint 1 hétig megszakították az adagolást, illetve a 400 mg napi adag alkalmazásának időszakában több mint 2 hétig szakították meg a kezelést, a tumorlízis szindróma kockázatát újra kell értékelni annak eldöntése érdekében, hogy csökkentett dózissal kell-e újrakezdeni az adagolást (pl. a dózistitrálás legalsó vagy valamely közbülső szintjéről; lásd 2. táblázat).

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

Kezelés kezdete és dózistitrálás időszaka
A Venclyxto egyidejű alkalmazása erős CYP3A inhibitorokkal a kezelés kezdetén és a dózistitrálás időszakában ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

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

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

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

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

Speciális betegcsoportok

Idősek
Idős betegeknél (≥65 év) nincs szükség speciális dózismódosításra (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás
Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy középsúlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl ≥30 ml/perc és <90 ml/perc) (lásd 5.2 pont). A csökkent vesefunkciójú (CrCl <80 ml/perc) betegeknél az adagolás kezdetén és a dózistitrálás időszakában intenzívebb profilaxis és monitorozás válhat szükségessé a tumorlízis szindróma kockázatának csökkentése érdekében (lásd fent „A tumorlízis szindróma megelőzése” *)*. A súlyos vesekárosodásban szenvedő (CrCl <30 ml/perc) vagy dializált betegeknél a biztonságosságot nem igazolták, így nem állapították meg ezen betegeknél a javasolt adagot sem. A Venclyxto-t súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat, illetve a betegeket a tumorlízis szindróma fokozott kockázata miatt szorosan monitorozni kell a toxicitásra utaló jelek felismerése érdekében (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Nem javasolt dózismódosítást végezni enyhe vagy középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, de mivel a középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a nemkívánatos események emelkedő trendjét figyeltek meg, ezeknél a betegeknél a kezelés kezdetén és a dózistitrálás időszakában szorosan kell monitorozni a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.8 pont).

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tumorlízis szindróma

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

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

A tumorlízis szindróma veszélye több tényező, többek között a komorbiditások miatt is folyamatosan fennáll. Nagyobb tumortömeg (pl. ≥5 cm átmérőjű nyirokcsomó, vagy magas abszolút limfocitaszám [ALC ≥25 x 10^9/l]) mellett a betegeknél nagyobb a tumorlízis szindróma veszélye a venetoklax kezelés kezdetén. A csökkent veseműködés (kreatinin clearance [CrCl] <80 ml/perc) tovább fokozza a kockázatot. A betegeknél fel kell mérni a kockázatot és megfelelő tumorlízis szindróma profilaxist kell alkalmazni, beleértve a hidrálást és az antihyperurikaemiás kezelést. Monitorozni kell a vérkémiai paramétereket és az eltéréseket azonnal kezelni kell. Az adagolást szükség esetén fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont). Az általános kockázat fokozódásával intenzívebb intézkedéseket (intravénás

folyadékpótlás, gyakori intervallumú monitorozás, hospitalizáció) kell foganatosítani. Követni kell a *„A tumorlízis szindróma megelőzése”* c. részben található utasításokat (4.2 pont).

A Venclyxto egyidejű alkalmazása erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorokkal növeli a venetoklax expozíciót és növelheti a tumorlízis szindróma kockázatát a kezelés kezdetén és a dózistitrálás időszakában (lásd 4.2 és 4.3 pont). Továbbá, a P-gp vagy BCRP gátlók csökkenthetik a venetoklax expozíciót (lásd 4.5 pont).

Neutropenia

A venetoklax kezelésben részesülő betegek körében 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropeniát jelentettek. A kezelés során mindvégig ellenőrizni kell a teljes vérképet. Súlyos neutropeniában szenvedő betegeknél javasolt az adagolás felfüggesztése vagy a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Bármely fertőzésre utaló jel észlelésekor mérlegelni kell szupportív intézkedések, pl. antimikrobiális szerek bevezetését.

Immunizálás

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

CYP3A induktorok

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

Fogamzóképes nők

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A venetoklaxot elsősorban a CYP3A metabolizálja.

Hatóanyagok, melyek a venetoklax plazmakoncentrációját növelhetik

CYP3A inhibitorok
400 mg napi egyszer alkalmazott ketokonazol, egy erős CYP3A, P-gp és BCRP inhibitor egyidejű alkalmazása 7 napon keresztül 11 betegnél 2,3-szeresével növelte a venetoklax C_{max} értékét és 6,4-szeresével az AUC_{∞} értékét. A venetoklax egyidejű alkalmazása egyéb erős CYP3A4 inhibitorokkal előreláthatóan a venetoklax AUC értékét átlagosan 5,8-7,8-szeresével növeli.

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

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

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

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

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

Hatóanyagok, melyek a venetoklax plazmakoncentrációját csökkenthetik

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

Gyomorsavcsökkentő szerek
Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a gyomorsavcsökkentő szerek (pl. protonpumpa-gátlók, H2-receptor antagonisták, antacidumok) nem befolyásolják a venetoklax biohasznosulását.

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

Szerek, amelyeknek a plazmakoncentrációját a venetoklax megváltoztathatja

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

A P-gp, BCRP és OATP1B1 szubsztrátjai
A venetoklax P-gp, BCRP és gyenge OATP1B1 inhibitor *in vitro*. A szűk terápiás indexű P-gp vagy BCRP szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, everolimusz, szirolimusz) Venclyxto-val való egyidejű alkalmazását kerülni kell.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

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

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

A szoptatott gyermekre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

A Venclyxto kezelés ideje alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Venclyxto biztonságosságát két fázis II és egy fázis I vizsgálatban részt vevő, venetoklaxszal kezelt 296 beteg összesített adataira alapozták. Mindegyik vizsgálatba krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, korábban már kezelt betegeket vontak be, köztük 188 17p deléciót hordozó beteget és 92 olyan beteget, akinél nem volt sikeres a megelőző B-sejt receptor jelút gátlás. A betegek napi egyszeri 400 mg Venclyxto monoterápiában részesültek a dózistitrálási sémát követően.

Venclyxto kezelésben részesülő betegeknél súlyossági foktól függetlenül a leggyakoribb mellékhatás (≥20%) a neutropenia/neutrophil sejtszám csökkenése, a hasmenés, az émelygés, a felső légúti fertőzés, a fáradtság, a hyperphoszphataemia, a hányás és a székrekedés volt.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás (≥2%) a pneumonia, a lázas neutropenia és a tumorlízis szindróma volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

3. táblázat: A Venclyxto-val kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszerek szerinti osztályozás	**Gyakoriság (minden kategória)**	**Mellékhatás (N=296)**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
	Gyakori	Pneumonia Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia
		Anaemia
	Gyakori	Lázas neutropenia
		Lymphopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperphoszphatemia
	Gyakori	Tumorlízis szindróma Hyperkalaemia Hyperurikaemia Hypocalcaemia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés Hányás Émelygés Székrekedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett vér kreatininszint

A kezelés felfüggesztése és dóziscsökkentés mellékhatások miatt
A betegek 9,1%-ánál szakították meg a kezelést mellékhatás miatt.
Mellékhatás miatt a betegek 11,8%-ánál kellett módosítani az adagokat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

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

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

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

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb antineopláziás szerek, ATC kód: L01XX52

Hatásmechanizmus

A venetoklax potens, szelektív inhibitora a BCL-2 (B-cell lymphoma 2)-nek, egy anti-apoptotikus fehérjének. A BCL-2 fokozott expresszióját kimutatták a krónikus lymphoid leukaemia sejtekben, ahol az a tumorsejtek túlélését mediálja, és összefüggésbe hozták a kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztenciával. A venetoklax közvetlenül a BCL-2 BH3 kötőhelyéhez kapcsolódik, leszorítva ezzel az olyan a BH3 motívumot tartalmazó pro-apoptotikus fehérjéket, mint például a BIM, melyek a későbbiekben elindítják a mitokondriumok külső membránjának permeabilizációját (mitochondrial

outer membrane permeabilization, MOMP), a kaszpáz aktivációt és a programozott sejthalált. Nem-klinikai vizsgálatokban a venetoklax citotoxikus aktivitást mutatott a BCL-2-t fokozottan expresszáló tumorsejtekben.

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

Az elsődleges hatásossági végpont az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) volt, melyet egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee), az NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) IWCLL által (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) revideált irányelvei (2008) szerint értékelt. A hatásossági eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. A hatásossági adatok 107 betegre vonatkoznak, az adatgyűjtés 2015. április 30-i lezárásával. További 51 beteget vontak be a kiterjesztett biztonságossági kohorszba. 158 betegre vonatkozóan a később, 2016. június 10-én lezárt adatgyűjtésből származó - vizsgáló által értékelt - hatásossági adatok is bemutatásra kerülnek. A 158 betegnél a kezelési idő mediánja 17 hónap (tartomány: 0-34 hónap) volt.

4. táblázat: Az összesített válaszarány (ORR) és a válasz időtartama (DOR) korábban már kezelt, krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő, 17p deléciót hordozó betegeknél (M13-982 vizsgálat)

Végpont	IRC értékelés (N=107)[a]	A vizsgáló értékelése (N=158)[b]
Adatok lezárása	2015. április 30.	2016. június 10.
ORR, % (95% Cl)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, hónap, medián (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI) 12 hónapos becslés 24 hónapos becslés	 72 (61,8; 79,8) NA	 77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, hónap, medián (95% CI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, hónap, medián	0,8 (0,1; 8,1)	1 (0,5; 4,4)

[a]Egy betegnél nem volt kimutatható a 17p deléció.
[b]Ideértve 51 további beteget a kiterjesztett biztonságossági kohorszból.
CI = konfidencia intervallum; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges csontvelő-felépüléssel, IRC = független értékelő bizottság; nPR = nodális PR; NA = nincs adat; NR = nem elért; PFS = progresszió mentes túlélés; PR = részleges remisszió; TTR = az első válaszig eltelt idő.

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

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

Az adatgyűjtés lezárásakor 64 vizsgálatba bevont beteg részesült venetoklax kezelésben. Közülük 43 beteget kezeltek korábban ibrutinibbel („A” kezelési kar), és 21 beteget idelaliszibbel („B” kezelési kar). Az „A” karon a betegek 93%-a (39/42) relapszusba került az ibrutinib kezelés után vagy refrakter volt az ibrutinib kezelésre, és a „B” karon a betegek 67%-a (14/21) relapszusba került az idelaliszib kezelés után vagy refrakter volt az idelaliszib kezelésre. Az életkor mediánja 67 év volt (tartomány: 48-85 év); a betegek 75%-a férfi, 92% kaukázusi volt. A diagnózis óta eltelt idő medián értéke 8,7 év volt (tartomány: 0,3-18,5 év; N=48). A kromoszóma rendellenességek a következők voltak: 11q deléció (30%, 19/62), 17p deléció (36%, 23/61), *TP53* mutáció (26%, 16/61), és nem mutált IgVH (86%, 36/42). Kiinduláskor a betegek 41%-ának volt egy vagy több ≥5 cm méretű nyirokcsomója, és 37,5%-ánál volt az ALC értéke ≥25 x 10^9/l. A korábbi onkológiai kezelések számának mediánja az ibrutinibbel kezelt betegeknél 4 (tartomány: 1-12 kezelés), és az idelaliszibbel kezelt betegeknél 3 (tartomány: 1-11) volt. Összességében a betegek 69%-a kapott korábban nukleozid analógot, 88% rituximabot, 31% egyéb monoklonális antitestet és 86% alkilálószert (közülük 42% bendamustint). Az értékelés idején a Venclyxto kezelés időtartamának medián értéke 11,7 hónap volt (tartomány 0,1-17,9 hónap).

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

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

	„A” kezelési kar (sikertelen ibrutinib kezelés) (N=43)	„B” kezelési kar (sikertelen idelaliszib kezelés) (N=21)	Összesen (N=64)
ORR, % (95%-os Cl)	67 (51,5; 80,9)	57 (34; 78,2)	64 (51,1; 75,7)
CR + CRi, %	7	14	9
nPR, %	5	0	3
PR, %	56	43	52
PFS, % (95% CI) 6 hónapos becslés 12 hónapos becslés	 88 (73,7; 94,9) 69 (55,9; 81,8)	 90 (66,2; 97,5) 84 (57,2; 94,6)	 89 (78; 94,5) 72 (56,6; 82,4)
TTR, hónap, medián (tartomány)	1,6 (1,6; 11)	1,7 (1,6; 8,1)	1,6 (1,6; 11)
17p deléció/*TP53* mutáció státusz ORR, % (95% CI)			
Igen	(n=21) 62 (38,4; 81,9)	(n=2) 100 (15,8; 100)	–
Nem	(n=22) 73 (49,8; 89,3)	(n=19) 53 (28,9; 75,6)	–
CI = konfidencia intervallum; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges csontvelő-felépüléssel, nPR = nodális PR; ORR = összesített válaszarány;PFS: progressziómentes túlélés; PR = részleges remisszió; TTR = az első válaszig eltelt idő.			

A független értékelő bizottság a hatásossági adatok további elemzése során 67%-os kombinált összesített válaszarányt állapított meg („A” kezelési kar: 70%; „B”’ kezelési kar: 62%). Egy beteg (sikertelen ibrutinib kezelés után) teljes remissziót ért el részleges csontvelő-felépüléssel. Az összesített válaszarány (ORR) a 17p deléciót/*TP53* mutációt hordozó betegeknél 71% (15/21) volt (95% CI: 47,8; 88,7) az „A” karon és 50% (1/2) volt (95% CI: 1,3; 98,7) a „B” karon. A 17p deléciót/*TP53* mutációt nem hordozó betegeknél az ORR 68% (15/22) volt (95% CI: 45,1; 86,1) az „A” karon és 63% (12/19) volt (95% CI: 38,4; 83,7) a „B” karon.

A progressziómentes túlélés és a válasz időtartamának mediánját nem érték el az „A” kezelési karon a medián 12 hónapos utánkövetés során és a „B” kezelési karon a medián 9 hónapos utánkövetés során.

A betegek 25%-a (13/64) volt MRD negatív a perifériás vér vizsgálata alapján, ezen belül 1 betegnél a csontvelői MRD is negatív volt.

Idős betegek

Az 107 beteg közül, akiket az M13-982 vizsgálatban a hatásosság szempontjából értékeltek, 57% volt 65 éves vagy idősebb. A 64 beteg közül, akiket az M14-032 vizsgálatban hatásosság szempontjából értékeltek, 64% volt 65 éves vagy idősebb.

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

A biztonságosság és hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget az idősebb és fiatalabb betegek között.

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

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

Eloszlás

A venetoklax nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjéhez, a szabad frakció aránya a plazmában <0,01 az 1-30 µM (0,87-26 µg/ml) koncentrációtartományban. Az átlagos vér-plazma arány 0,57 volt. A venetoklax látszólagos eloszlási térfogata populációs becsléssel (Vd_{ss}/F) 256-321 l közötti tartományban volt a betegeknél.

Biotranszformáció

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

In vitro kölcsönhatás vizsgálatok

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

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

Elimináció

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

Speciális betegcsoportok

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

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

Az életkor, a nem és a testsúly hatásai

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

Karcinogenicitás/genotoxicitás

Nem végeztek a venetoklaxszal összefüggésben karcinogenicitási vizsgálatokat.

A venetoklax nem volt genotoxikus hatású a bakteriális mutagenicitási, az *in vitro* kromoszóma aberrációs és az *in vivo* egér micronucleus assay-k alapján. Az M27 metabolit vizsgálata a bakteriális mutagenicitási és a kromoszómális aberrációs assay-kben negatív eredményt mutatott genotoxicitás szempontjából.

Reproduktív toxicitás

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Venclyxto 10 mg filmtabletta

Tablettamag
Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat
Sárga vas-oxid (E172)
Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 50 mg filmtabletta

Tablettamag
Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 100 mg filmtabletta

Tablettamag
Kopovidon K28
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-sztearil-fumarát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii))

Filmbevonat
Sárga vas-oxid (E172)

Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási feltételeket nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Venclyxto 10 mg tabletta
A filmtabletták 10 vagy 14 tablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Venclyxto 50 mg tabletta
A filmtabletták 5 vagy 7 tablettát tartalmazó dobozban kerülnek forgalomba.

Venclyxto 100 mg tabletta
A filmtabletták 7 vagy 14 tablettát tartalmazó dobozban vagy 112 tablettát (4 x 28) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletta)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletta)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletta)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletta)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tabletta)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletta)

EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

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

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Az általános biztonságossági profil további igazolása és a Richter szindróma / másodlagos elsődleges malignitások kockázatának vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a MURANO vizsgálat eredményeit, mely a venetoklax+rituximab kezelést rituximab+bendamustin kezeléssel hasonlítja össze relaptáló/refrakter krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél.	2018. március

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A venetoklax hatásosságának és biztonságosságának további igazolása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtani az M14-032 klinikai vizsgálat vizsgálati jelentését, mely a venetoklax kezelést vizsgálja korábbi B-sejt receptor jelút gátlóval kezelés után relaptáló vagy a kezelésre refrakter krónikus lymphoid leukaemiás betegeknél.	2018. március

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 napi kiszerelés)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 10 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 50 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁSON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (7 napos csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – Gyűjtőcsomagolás (blue boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 112 (4 x 28) filmtabletta

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

Szájon át történő alkalmazásra

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – gyűjtőcsomagolás (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Venclyxto 100 mg filmtabletta
venetoklax

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg venetoklax filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem forgalmazható

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

Szájon át történő alkalmazásra
Az adagját minden nap ugyanakkor vegye be étellel és vízzel.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Fontos, hogy kövesse a betegtájékoztató „Hogyan kell szedni?” rész utasításait.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1138/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

venclyxto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma

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

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

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Venclyxto?
A Venclyxto krónikus limfoid leukémiában (CLL) szenvedő betegek kezelésére való, génjeikben „17p deléció” vagy „*TP53* mutáció” nevű elváltozással vagy anélkül
- CLL „17p deléció” vagy „*TP53* mutáció” jelenlétében: ez a gyógyszer azoknak a betegeknek a kezelésére való, akiket nem lehet más típusú gyógyszerrel kezelni, illetve a betegségüket korábban már kezelték egy vagy több más típusú gyógyszerrel.
- CLL „17p deléció” vagy „*TP53* mutáció” nélkül: ez a gyógyszer azoknak a betegeknek a kezelésére való, akiknek a betegségét korábban már kezelték kettő vagy több más típusú gyógyszerrel.

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

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

2. Tudnivalók a Venclyxto alkalmazása előtt

Ne szedje a Venclyxto-t, ha:
- allergiás a venetoklaxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, amikor a kezelést elkezdi, és miközben fokozatosan emelik az adagját (általában 5 hét alatt). Erre azért van szükség, mert súlyos és életveszélyes hatások alakulhatnak ki, ha a Venclyxto-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt alkalmazza:

    - ketokonazol, vorikonazol, poszakonazol, vagy itrakonazol gombás fertőzések kezelésére
    - klaritromicin bakteriális fertőzések kezelésére
    - ritonavir HIV-fertőzés kezelésére.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Egyéb gyógyszerek és a Venclyxto
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek növelhetik vagy csökkenthetik a Venclyxto mennyiségét a vérében:

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

Lehetséges, hogy kezelőorvosa módosítani fogja a Venclyxto adagját.

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

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

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

A Venclyxto egyidejű alkalmazása étellel és itallal
Ne fogyasszon grépfrútot vagy grépfrút tartalmú ételt, keserű narancsot vagy csillaggyümölcsöt (karambolát) a Venclyxto kezelés ideje alatt – ide értve az elfogyasztásukat, a belőlük készült levek italként történő fogyasztását, illetve az olyan étrendkiegészítők fogyasztását, amelyek ezeket tartalmazhatják. Ezek növelhetik a vérében a Venclyxto mennyiségét.

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

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

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

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

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

3. Hogyan kell szedni a Venclyxto-t?

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

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

- a kezdő adag naponta egyszer 20 mg (két darab 10 mg-os tabletta) 7 napon át.
- a dózist 50 mg-ra (egy darab 50 mg-os tabletta) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 100 mg-ra (egy darab 100 mg-os tabletta) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 200 mg-ra (két darab 100 mg-os tabletta) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie 7 napig.
- a dózist 400 mg-ra (négy darab 100 mg-os tabletta) emelik, melyet naponta egyszer kell bevennie. Ezután ameddig csak szükséges, ezt a napi 400 mg-os fenntartó adagot fogja szedni.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Tumorlízis szindróma (gyakori – 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
A tumorlízis szindróma bármely tünetének észlelése esetén hagyja abba a Venclyxto szedését és azonnal kérjen orvosi segítséget:

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

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások akármelyikét észleli:

Nagyon gyakori:

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

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- tüdőgyulladás
- húgyúti fertőzés
- alacsony fehérvérsejtszám láz kíséretében (lázas neutropénia)

A vérvizsgálatok az alábbiakat is megmutathatják:

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

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

5. Hogyan kell a Venclyxto-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel speciális tárolási feltételeket.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Venclyxto?

- A készítmény hatóanyaga a venetoklax.
  Venclyxto 10 mg filmtabletta: filmtablettánként 10 mg venetoklaxot tartalmaz.
  Venclyxto 50 mg filmtabletta: filmtablettánként 50 mg venetoklaxot tartalmaz.
  Venclyxto 100 mg filmtabletta: filmtablettánként100 mg venetoklaxot tartalmaz.
- A tablettamag egyéb összetevői a kopovidon (K28), a poliszorbát 80 (E433), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341 (ii)), nátrium-sztearil-fumarát.
- A 10 mg-os tabletta halványsárga filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- Az 50 mg tabletta bézs színű filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- A 100 mg-os tabletta halványsárga filmbevonata az alábbi összetevőket tartalmazza: sárga vas-oxid (E172), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).

Milyen a Venclyxto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Venclyxto 10 mg filmtabletta halványsárga színű, kerek, 6 mm átmérőjű tabletta, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „10” jelzéssel.
A Venclyxto 50 mg filmtabletta bézs színű, hosszúkás, 14 mm hosszú tabletta, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „50” jelzéssel.
A Venclyxto 100 mg filmtabletta halványsárga színű, hosszúkás, 17,2 mm hosszú tabletta, az egyik oldalán „V” jelzéssel, a másikon „100” jelzéssel.

A Venclyxto tabletták kiszerelése dobozokba csomagolt buborékfólia az alábbiak szerint:

- 5 vagy 7 buborékfólia, buborékfóliánként 2 darab 10 mg-os tabletta (10 vagy 14 tabletta)
- 5 vagy 7 buborékfólia, buborékfóliánként 1 darab 50 mg-os tabletta (5 vagy 7 tabletta)
- 7 buborékfólia, buborékfóliánként 1 darab 100 mg-os tabletta (7 tabletta)
- 7 buborékfólia, buborékfóliánként 2 darab 100 mg-os tabletta (14 tabletta)
- 7 buborékfólia (4 darab 100 mg-os tabletta). Négy doboz kerül egy gyűjtőcsomagolásba, mely összesen 112 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Nagy-Britannia

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

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

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

България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen" engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

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

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

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