

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENCLYXTO 10 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg venetoklaks içerir.

Yardımcı madde(ler):

- Sodyum stearil fumarat 0,5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

VENCLYXTO 10 mg film kaplı tablet açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks şeklinde olup, 6 mm çapındaki tabletlerin bir yüzünde V, diğer yüzünde ise 10 basılı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VENCLYXTO 17p delesyonu/TP53 mutasyonu ve bcl-2 pozitif olduğu gösterilmiş olan kronik lenfositik lösemi hastalarında en az 3 ay süreyle ibrutinib veya idelalisib kullanılmasına rağmen en az kısmi yanıt alınamayan olgularda endikedir.

VENCLYXTO 17p delesyonu/TP53 mutasyonu negatif ve bcl-2 pozitif olduğu gösterilmiş kronik lenfositik lösemi hastalarında ibrutinib veya idelalisib tedavisini de içeren en az 3 seri kemoimmünoterapi uygulamasına rağmen en az kısmi yanıt alınamayan veya nüks gelişen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VENCLYXTO kansere karşı tıbbi ürünlerin kullanımında uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu 7 gün boyunca günde bir defa 20 mg venetoklaksdır. Doz Tablo 1'de gösterildiği gibi önerilen günlük 400 mg'a ulaşana kadar 5 haftalık bir periyotta kademeli olarak artırılmalıdır.

Tablo 1: Doz artış programı

| Hafta | VENCLYXTO günlük dozu |
|-----------------|------------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 ve sonrasında | 400 mg |

5-haftalık doz titrasyon takvimi aşamalı olarak tümör yükünün azaltılması (tümör dokularının çıkarılması) ve tümör lizis sendromu (TLS) riskini düşürmek için tasarlanmıştır.

Tedavi, hastalık progresyonuna kadar ya da hastanın tedaviyi daha fazla tolere edemediği zamana kadar devam ettirilmelidir.

Tümör lizis sendromunun önlenmesi

VENCLYXTO tümörde hızlı bir küçülmeye neden olabilir ve böylece, başlangıçtaki 5- haftalık doz-titrasyon fazında TLS için bir risk oluşabilir. Hızlı bir şekilde yönetim gerektiren TLS ile uyumlu elektrolitlerdeki değişiklikler VENCLYXTO'nun ilk dozunun uygulanmasından sonra en erken 6 ila 8 saat içerisinde ve her doz artışından sonra ortaya çıkabilir.

TLS riski komorbidite dahil olmak üzere birden çok faktöre bağlı bir süreçtir. Yüksek tümör yükü bulunan hastalar (örn., herhangi bir lenf nodunun çapı ≥ 5 cm olan ya da yüksek mutlak lenfosit sayısı [$ALC \geq 25 \times 10^9/L$]) VENCLYXTO'nun başlatılmasıyla daha yüksek TLS riski altındadırlar. Böbrek fonksiyonlarının azalması (kreatinin klirensi [$CrCl$] < 80 mL/dk) riski daha fazla artırır. Risk VENCLYXTO tedavisi ile tümör yükü küçüleceği için azalabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

VENCLYXTO başlatılmadan önce tüm hastalar için radyografik değerlendirme dahil (örn., BT taraması) tümör yükü değerlendirmesi yapılmalıdır. Kan kimyası (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin) değerlendirilmeli ve önceden var olan anormallikler değerlendirilmelidir. Aşağıdaki profilaksi önlemleri izlenmelidir. Daha yoğun önlemler genel risk arttığında kullanılmalıdır.

Hidrasyon

TLS riskini azaltmak için doz-titrasyon fazı süresince hastalar yeterince hidrate edilmelidir. Hastalar ilk dozdan iki gün önce, doz titrasyonu fazı süresince her gün bol su içmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar tedaviden iki gün önce, tedavi başlatıldığında ve takiben her doz artırıldığında günlük 1.5 ile 2.0 L su içmeleri konusunda özellikle bilgilendirilmelidir. İntravenöz sıvılar TLS'nin belirtilen genel risklerine göre ya da oral hidrasyonu yeterli düzeyde koruyamayanlar için uygulanmalıdır.

Anti-hiperürisemik ajanlar

Anti-hiperürisemik ajanlar yüksek ürik asit seviyesine sahip ya da TLS riski bulunan hastalarda VENCLYXTO ile tedaviye başlamadan 2 ila 3 gün önce uygulanmalıdır ve titrasyon fazı süresince devam ettirilebilir.

Laboratuvar değerlendirmeleri

Doz-öncesi: Tüm hastalar için, başlangıç dozundan önce böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve var olan anormalliklerin düzeltilmesi için kan kimyası değerlendirilmelidir. Kan kimyası titrasyon fazı boyunca müteakip doz artımı öncesinde yeniden değerlendirilmelidir.

Doz-sonrası

TLS riski bulunan hastalar için kan kimyası VENCLYXTO'nun ilk dozundan 6 ila 8 saat sonra ve 24 saat sonra izlenmelidir. Elektrolit anormallikleri hemen düzeltilmelidir. Bir sonraki VENCLYXTO dozu 24 saatlik kan kimya sonuçları değerlendirilene kadar uygulanmamalıdır. Benzer izleme planı 50 mg'lık doza başlandığında ve sonrasında risk altında olmaya devam eden hastalarda, sonraki doz artışlarında takip edilmelidir.

Hastaneye yatış

Hekimin değerlendirmesine göre özellikle yüksek TLS riski bulunan hastalar olmak üzere bazı hastalar daha yoğun profilaksi ve ilk 24 saatlik izlem için VENCLYXTO'nun ilk dozundan sonra hastaneye yatışa gerek duyabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastaneye yatış, takip eden doz artışlarında riskin yeniden değerlendirilmesine dayanarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Tümör lizis sendromu için doz modifikasyonları

Bir hastanın TLS'yi düşündüren kan kimya değişiklikleri deneyimlemesi durumunda bir sonraki VENCLYXTO dozu durdurulmalıdır. Son dozdan 24 ila 48 saat içinde kan kimyasındaki değişiklikler çözümlenirse, VENCLYXTO ile tedaviye aynı dozda yeniden başlanabilir. Çözümlenmesi 48 saatten daha uzun süren kan kimya değişiklikleri veya klinik TLS olgularında tedaviye azaltılmış bir doz ile yeniden başlatılabilir (Bkz. Tablo 2). TLS nedeniyle tedavinin durdurulmasından sonra tedavi yeniden başladığında tümör lizis sendromunun önlenmesi için talimatlar takip edilmelidir ("Tümör lizis sendromunun önlenmesi" bölümüne bakınız).

Diğer toksisiteler için doz modifikasyonları

Enfeksiyon ya da ateş ile herhangi bir derece 3 veya 4 non-hematolojik toksisitelerde, derece 3 veya 4 nötropeni ya da lenfopeni hariç derece 4 hematolojik toksisitelerde venetoklaks ile tedavi durdurulmalıdır. Toksikite derece 1 ya da başlangıç seviyesi (iyileşme) olarak belirlendiğinde VENCLYXTO ile tedavi aynı dozda yeniden başlatılabilir. Eğer toksisite tekrarlırsa ve sonraki oluşumlar için, çözümlenme sonrasında venetoklaks ile tedavinin yeniden başlatılması durumunda Tablo 2'de verilen doz azaltım kılavuzları takip edilmelidir. Daha yüksek miktarlarda doz azaltımı hekim kararına bağlıdır. 2 haftadan daha uzun süre ile 100 mg'dan daha düşük doz azaltımına ihtiyaç duyan hastalar için VENCLYXTO ile tedavinin sonlandırılması düşünölmelidir.

Tablo 2: TLS ve diğer toksisiteler için doz modifikasyonu

| Doz kesildiğinde (mg) | Yeniden başlangıç dozu (mg ^a) |
|-----------------------|---|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |

^a Değiştirilen doz, doz artımından önce 1 hafta süreyle devam ettirilmelidir.

Doz titrasyonunun ilk 5 haftası süresince dozun 1 haftadan daha uzun süre veya 400 mg günlük doz sırasında 2 haftadan daha uzun süre durdurulmuş olduğu hastalarda TLS riski, azaltılmış bir dozla yeniden başlamanın gerekli olup olmadığını belirlemek üzere (örneğin doz titrasyonunun tüm veya bazı seviyelerinde; Bkz. Tablo 2) yeniden değerlendirilmelidir.

CYP3A inhibitörleri ile kullanım için doz modifikasyonları

VENCLYXTO ile güçlü ya da orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi venetoklaks maruziyetini artırır ve başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince TLS riskini ve diğer toksisite için riski artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Başlangıç ve titrasyon fazı

VENCLYXTO'nun başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

VENCLYXTO'nun başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Alternatif tedaviler düşünülmelidir. Eğer orta etkili CYP3A inhibitörünün kullanımı gerekli ise, VENCLYXTO'nun başlangıç ve titrasyon dozları en az %50 azaltılmalıdır. Hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidirler (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Titrasyon fazının tamamlanmasından sonra

Doz-titrasyon fazını tamamlayan ve VENCLYXTO'nun kararlı günlük dozunda olan hastalarda orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanıldığında VENCLYXTO dozu %50 azaltılmalı iken güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanıldığında en az %75 azaltılmalıdır. Hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir ve ek doz ayarlanması gerekebilir. CYP3A inhibitörüne başlamadan önce kullanılan VENCLYXTO dozu, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra yeniden başlatılabilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5).

Unutulan dozlar

Eğer hasta VENCLYXTO'nun bir dozunu atladığını her zaman almakta olduğu tedavi saatinden sonraki 8 saat içerisinde farkedirse, hasta unutulan dozu hemen aynı günde almalıdır. Eğer unutulan dozun üstünden 8 saatten fazla geçmiş ise, hasta unutulan dozu almamalı ve sonraki gün olağan dozlama planına yeniden devam edilmelidir.

Eğer hasta dozlama sonrasında kusarsa, o gün hasta ilave doz almamalıdır. Bir sonraki reçetelenen doz sonraki günde her zamanki saatte alınmalıdır.

Uygulama şekli:

VENCLYXTO film kaplı tabletler oral kullanım içindir. Hastalara tabletleri bütün olarak, her gün hemen hemen günün aynı saatinde suyla yutmaları konusunda bilgi verilmelidir. Tabletler, etkisizlik riskinden kaçınmak için yemek ile birlikte alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Tabletler yutmadan önce çiğnenmemeli, ezilmemeli ya da kırılmamalıdır.

Doz titrasyon fazı süresince, VENCLYXTO laboratuvar kontrolünü kolaylaştırmak için sabahları alınmalıdır.

VENCLYXTO ile tedavi sırasında greyfurt ürünleri, turuncgiller ve yıldız meyvesi (karambola) kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ($CrCl \geq 30$ mL/dk ve < 90 mL/dk) doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2). Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda ($CrCl < 80$ mL/dk) tedavi başlandığında ve doz titrasyonu süresince TLS risklerinin azaltılması için daha yoğun bir profilaksi ve izlem gerekebilir (“Tümör lizis sendromunun önlenmesi” bölümüne bakınız). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ($CrCl < 30$ mL/dk) veya diyaliz hastaları için güvenlilik ispatlanmamıştır ve bu hastalara yönelik önerilen doz belirlenmemiştir.

VENCLYXTO şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sadece hastaya faydası risklerinden fazla olacağı durumlarda kullanılmalı ve hastalar TLS riski artışına bağlı toksisite açısından dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemesine rağmen, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha fazla advers etki eğilimi gözlemlenmiştir; bu hastalar tedavi başlangıcında ve doz titrasyon fazı süresince toksisite belirtileri açısından dikkatlice takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ispatlanmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara VENCLYXTO uygulanması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda VENCLYXTO'nun etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için spesifik doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite.

Başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

St. John’s wort içeren preparatlar ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tümör lizis sendromu

Önceden KLL tedavisi görmüş yüksek tümör yükü bulunan hastalar VENCLYXTO ile tedavi edildiklerinde fatal olgular dahil olmak üzere tümör lizis sendromu oluşmuştur.

VENCLYXTO tümörde hızlı küçülmeye ve böylece doz titrasyonunun ilk 5 haftası süresince TLS için bir riskin ortaya çıkmasına neden olabilir. Hızlı bir şekilde yönetim gerektiren TLS ile uyumlu elektrolitlerdeki değişiklikler VENCLYXTO'nun ilk dozunun uygulanmasından sonra en erken 6 ila 8 saat içerisinde ve her doz artışından sonra ortaya çıkabilir.

TLS riski komorbidite dahil olmak üzere birden çok faktöre bağlı bir süreçtir. Yüksek tümör yükü bulunan hastalar (örn., herhangi bir lenf nodunun çapı ≥ 5 cm olan ya da yüksek mutlak lenfosit sayısı [$ALC \geq 25 \times 10^9/L$]) VENCLYXTO'nun başlatılmasıyla TLS'nin yüksek riski altındadırlar.

Böbrek fonksiyonlarının azalması (kreatinin klirensi [CrCl] <80 mL/dk) riski daha fazla artırır. Hastalar risk açısından değerlendirilmeli ve hidrasyon ve anti-hiperüremikler dahil olmak üzere TLS için uygun profilaksi almalıdır. Kan kimyaları izlenmeli ve anormallikler hemen iyileştirilmelidir. Dozlama gerektiğinde kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Genel risk arttıkça daha yoğun önlemler (intravenöz hidrasyon, sık izlem, hastaneye yatış) alınmalıdır. “Tümör lizis sendromu önlenmesi” için talimatlar izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

VENCLYXTO'nun güçlü veya orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı venetoklaks maruziyetini artırabilir ve başlangıçta ve doz-titrasyon fazında TLS riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). P-gp veya BCRP inhibitörleri de venetoklaks maruziyetini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Nötropeni

VENCLYXTO ile tedavi edilen hastalarda % 44 (131/296) oranında Derece 3 veya 4 nötropeni bildirilmiştir. Tedavi periyodu süresince tam kan sayımı izlenmelidir. Şiddetli nötropeni görülen hastalarda doz azaltımı ya da dozun kesilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Enfeksiyon belirtisinde antimikrobiyaller ve büyüme faktörlerinin profilaktik kullanımı (örn. G-CSF) dahil destekleyici önlemler düşünülmelidir.

Immünizasyon

VENCLYXTO ile tedavi süresince veya sonrasında canlı atenüe aşılarda immünizasyonun etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Canlı aşılarda VENCLYXTO ile tedavi süresince ve B-hücrelerinde iyileşme sağlanana kadar uygulanmamalıdır.

CYP3A indükleyicileri

CYP3A indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı VENCLYXTO maruziyetinin azalmasına ve buna bağlı olarak etkisizliğe neden olabilir. Venetoklaks ile eş zamanlı olarak güçlü ya da orta derecede CYP3A indükleyicilerin kullanımından sakınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Venetoklaks ağırlıklı olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.

Venetoklaks plazma konsantrasyonlarını artırabilen ajanlar

CYP3A inhibitörleri

11 hastada 7 gün süre ile günde bir kez güçlü bir CYP3A, P-gp ve BCRP inhibitörü ketokonazol'un 400 mg'lık dozu ile birlikte uygulanması venetoklaks C_{max} ve AUC_∞ değerlerini sırasıyla 2,3- ve 6,4 kat yükseltmiştir. Venetoklaks ile diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımının venetoklaks AUC'sini ortalama 5,8 ile 7,8 kat artırdığı tahmin edilmektedir.

Başlangıçta ve doz-titrasyon fazında VENCLYXTO'nun güçlü CYP3A inhibitörleri (örn., ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol) ile eşzamanlı kullanımı TLS riskinde artışa bağlı olarak kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Başlangıçta ve doz-titrasyon fazında VENCLYXTO'nun orta etkili CYP3A inhibitörleri (örn., eritromisin, siprofloksasin, diltiazem, flukonazol, verapamil) ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Alternatif tedaviler düşünülmelidir. Eğer bir orta etkili CYP3A inhibitörü kullanılması

gerekiyorsa VENCLYXTO'nun başlangıç dozu ve titrasyon fazının dozları (Bkz. Bölüm 4.2) en az %50 azaltılmalıdır. Hastalar TLS belirtileri ve semptomları açısından daha yakından izlenmelidir.

Doz-titrasyon fazını tamamlayan ve venetoklaksın kararlı günlük dozunda olan hastalarda venetoklaksın orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımında venetoklaksın dozu en az %50 azaltılmalı iken, güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımda en az %75 kadar azaltılmalıdır. Hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir ve ek doz ayarlanması gerekebilir. CYP3A inhibitörüne başlamadan önce kullanılan venetoklaks dozu, inhibitörün kesilmesinden 2-3 gün sonra yeniden başlatılabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

VENCLYXTO ile tedavi sırasında CYP3A inhibitörleri içeren greyfurt ürünleri, turunçgiller ve yıldız meyvesi (karambola) kullanımından kaçınılmalıdır.

P-gp ve BCRP inhibitörleri

Venetoklaks P-gp ve BCRP için bir substrattır Venetoklaks ile günde tek doz 600 mg rifampin'in (bir P-gp inhibitörü) eş zamanlı uygulanması, 11 sağlıklı hastada venetoklaks C_{max} ve AUC_{∞} değerlerini sırasıyla %106 ve %78 yükseltmiştir. Venetoklaksın başlangıçta ve doz titrasyonu fazı sürecince P-gp ve BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır, eğer bir P-gp veya BCRP inhibitörü kullanılmalıysa, hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Venetoklaks plazma konsantrasyonlarını düşürebilen ajanlar

CYP3A indükleyicileri

Venetoklaks ile günde bir kez 600 mg rifampin'in (güçlü bir CYP3A indükleyicisi) eş zamanlı uygulanmasının ardından, 13 gün için 10 sağlıklı hastada venetoklaks C_{max} ve AUC_{∞} değerleri sırasıyla % 42 ve % 71 düşmüştür. VENCLYXTO'nun güçlü bir CYP3A indükleyicileri (örn., karbamazepin, fenitoin, rifampin) veya orta etkili CYP3A indükleyicileri (örn., bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin) ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Daha düşük CYP3A induksiyonu ile alternatif tedaviler düşünülmelidir. St. John's wort içeren preparatlar etkililiği azaltabileceğinden VENCLYXTO ile tedavi sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Gastrik asit azaltıcı ajanlar

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, gastrik asit azaltıcı ajanlar (ör. Proton pompası inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri, antiasitler) venetoklaks biyoyararlanımını etkilememektedir.

Safra asidi sekestranları

Venetoklaksın safra asidi sekestranları ile birlikte kullanılması, venetoklaks emilimini azaltabileceğinden tavsiye edilmemektedir. VENCLYXTO ile safra asidi sekestranı birlikte kullanılacaksa, etkileşim riskini azaltmak için safra asidi sekestranının Kısa Ürün Bilgileri takip edilmelidir ve venetoklaks sekestrandan en az 4-6 saat sonra uygulanmalıdır.

Plazma konsantrasyonları VENCLYXTO ile değişebilen ajanlar

Varfarin

5 mg varfarin ve 400 mg venetoklaks tek doz ilaç-ilaç etkileşim çalışması üç sağlıklı hastada R-varfarin ve S-varfarin'in C_{max} ve AUC_{∞} değerlerinde % 18 ve % 28 yükselme ile sonuçlanmıştır. Kararlı durumdaki venetoklaks dozu verilmediğinden, uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) varfarin alan hastalarda yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

P-gp, BCRP ve OATP1B1 substratları

Venetoklaks *in vitro* bir P-gp, BCRP inhibitörü ve OATP1B1 inhibitörüdür. Dar terapötik aralıklı P-gp veya BCRP substratları (ör. digoksin, dabigatran, everolimus, sirolimus) ile VENCLYXTO'nun birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer dar terapötik aralıklı P-gp veya BCRP substratı kullanılması gerekiyorsa, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Oral yolla kullanılan, gastrointestinal sistemde inhibisyona duyarlı bir P-gp veya BCRP substratının (ör. dabigatran eksetilat) uygulanması, potansiyel bir etkileşimi en aza indirmek için mümkün olduğunca venetoklaks uygulamasından ayrılmalıdır.

Eğer bir statin (OATP substratı) venetoklaks ile birlikte kullanılacaksa, statin-ilişkili toksisite açısından yakından takibi önerilmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VENCLYXTO'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 30 gün gebe kalmaktan kaçınılmalıdır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların VENCLYXTO ile tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra 30 gün süreyle yüksek derecede etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Günümüzde venetoklaksın hormonal kontraseptiflerin etkililiğini düşürüp düşürmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, hormonal kontraseptif yöntemi kullanan kadınlar ayrıca bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

VENCLYXTO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik süresince ve çocuk doğurma potansiyeli bulunup yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda VENCLYXTO kullanılmaması önerilmektedir.

Hayvanlarda yürütülen embriyo-fötal toksisite çalışmalarına göre, VENCLYXTO gebelere uygulandığında fetüse zarar verebilir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

VENCLYXTO'nun insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. VENCLYXTO'nun süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

VENCLYXTO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Venetoklaks'ın fertilité üzerindeki etkilerine ait insan verileri mevcut değildir. Klinik olarak ilgili maruziyetlerde köpeklerdeki testis toksisitesine dayanarak, VENCLYXTO ile tedavide erkek fertilitesi risk altında olabilir (Bkz. Bölüm 5.3). Tedaviye başlamadan önce, bazı erkek hastaların sperm depolama konusunda danışması düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VENCLYXTO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. VENCLYXTO alan bazı hastalarda yorgunluk raporlanmıştır ve hastanın araç ve makine kullanma becerisinin değerlendirirken dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

VENCLYXTO'nun güvenliliği 296 hastanın VENCLYXTO ile tedavi edildiği iki faz 2 ve bir faz 1 çalışmanın birleştirilmiş verilerine dayanmaktadır. Çalışmalara kaydedilen hastaların hepsi, önceden tedavi görmüş KLL hastaları olup, içlerinde 188'i 17p delesyonu bulunan, 92'si B-hücreli reseptör yolağı inhibitörü ile tedavisi başarısız olmuş hastalardı. Hastalar bir doz-titrasyonu sonrasında günde bir defa 400 mg VENCLYXTO monoterapisi ile tedavi edilmişlerdi.

VENCLYXTO alan hastalarda oluşan en yaygın advers reaksiyonlar (\geq %20) herhangi bir derecede nötropeni/ nötrofil sayısında düşme, diyare, bulantı, anemi, üst solunum yolu enfeksiyonu, yorgunluk, hiperfosfatemi, kusma ve konstipasyondur.

En yaygın bildirilen ciddi advers reaksiyonlar (\geq %2) pnömoni, febril nötropeni ve TLS idi.

Advers reaksiyonlar tablolaştırılmış listesi

VENCLYXTO ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) Tablo 3'te özetlenmiştir. Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklığına göre belirtilmiştir. Sıklıklar çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1,000 ila $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10,000 ila $<$ 1/1,000), çok seyrek ($<$ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda, ciddiyetindeki azalma ile gösterilmiştir.

Tablo 3: VENCLYXTO ile tedavi edilen KLL hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık (Tüm derecelerde) | Advers Reaksiyon (N=296) |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Çok yaygın | Üst solunum yolu enfeksiyonu |
| | Yaygın | Pnömoni Üriner sistem enfeksiyonu |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Nötropeni Anemi |
| | Yaygın | Febril nötropeni Lenfopeni |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Çok yaygın | Hiperfosfatemi |

| | | |
|--|------------|--|
| | Yaygın | Tümör lizis sendromu Hiperkalemi Hiperürisemi Hipokalsemi |
| Gastrointestinal hastalıklar | Çok yaygın | Diyare Kusma/ Bulantı/ Konstipasyon |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Çok yaygın | Yorgunluk |
| Araştırmalar | Yaygın | Kan kreatininde yükselme |

AİR'larına bağlı dozda azaltma ve dozun kesilmesi

Advers reaksiyonlara bağlı doz kesilmeleri hastaların %9.1'inde görülmüştür.

Advers reaksiyonlara doz ayarlamaları hastaların %11.8'inde görülmüştür.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu VENCLYXTO ile tedavinin başlatılmasında tanımlanmış önemli bir risktir. Kısa (2 ila 3 hafta) titrasyon fazı ve yüksek başlangıç dozuna sahip bir başlangıç Faz 1 doz bulma çalışmalarında 2 fatal olgu ve 1'i diyalize ihtiyaç duyan akut renal yetmezlik dahil olmak üzere TLS insidansı %13 (10/77; 5 laboratuvar TLS; 5 klinik TLS) idi.

TLS riski doz rejiminin yeniden gözden geçirilmesi ve profilakside modifikasyon ile önlemlerin izlenmesi ile azaltılmıştır. VENCLYXTO'nun klinik çalışmalarında herhangi bir ölçülebilir lenf nodu ≥ 10 cm veya hem ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ ve hem de herhangi bir ölçülebilen lenf nodu ≥ 5 cm olan hastaların daha yoğun hidrasyon almaları ve titrasyon fazı süresince 20 mg ve 50 mg'lık ilk gün dozlamasının izlenmesi için hastaneye yatırılırlar (Bkz. Bölüm 4.2).

Günde bir defa 20 mg'lık başlangıç dozuna başlayanlar ve 5 hafta sonra artırılarak günlük 400 mg alan 122 KLL hastasında TLS oranı %3 idi. Tüm olgular laboratuvar TLS (aşağıdaki kriterlerin her biri 24 saat içerisinde ≥ 2 'sini karşılayan laboratuvar anormallikleri: potasyum > 6 mmol/L, ürik asit > 476 micromol/L, kalsiyum < 1.75 mmol/L, veya fosfor > 1.5 mmol/L; ya da TLS olayları olarak raporlanmıştır) ve lenf nodu ≥ 5 cm veya ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler veya ani ölüm ve/veya nöbetler gibi klinik sonuçlar ile TLS gözlemlenmemiştir. Tüm hastalarda CrCl ≥ 50 mL/dk idi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VENCLYXTO için spesifik bir antidot yoktur. Aşırı doz alan hastalar yakından izlenmeli ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Doz titrasyon fazında, tedaviye ara verilmeli ve hastalar TLS belirtileri ve semptomları (ateş, titreme, bulantı, kusma, konfüzyon, nefes darlığı, nöbetler, düzensiz kalp atımı, koyu renkli veya bulanık idrar, olağan dışı yorgunluk, kas veya eklem ağrısı, abdominal ağrı ve distansiyon) ve yanı sıra diğer

toksisiteler açısından dikkatli şekilde takip edilmelidir (Bkz. bölüm 4.2). Venetoklaksın geniş dağılım hacmi ve büyük oranda proteinlere bağlanması nedeniyle diyalizin venetoklaksı anlamlı düzeyde temizlemesi muhtemelen olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX52

Etki mekanizması

Venetoklaks, güçlü, seçici B-hücreli lenfoma (BCL)-2 inhibitörü olan bir anti-apoptotik proteindir. Tümör hücresi sağkalımında aracı olan KLL hücrelerinde BCL-2' nin aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve kemoreapötik ajanlara karşı direnç ile ilişkilendirilmiştir. Venetoklaks mitokondriyal dış membran permeabilizasyonunu (MOMP), kaspaz aktivasyonu ve programlı hücre ölümünü başlatmak için BCL-2'nin BH3 bağlanma çizgisine doğrudan bağlanır, BIM gibi pro-apoptik proteinler içeren BH3 motifini değiştirir. Klinik dışı çalışmalarda, venetoklaks BCL-2'yi aşırı eksprese eden tümör hücrelerinde sitotoksik aktivite göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

VENCLYXTO'nun günde 1 defa olmak üzere 1200 mg'a kadarki çeşitli dozlarının QTc aralığındaki etkisi 176 hastada yürütülen bir açık-etiketli, tek-kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. VENCLYXTO'nun QTc aralığı üzerinde bir etkisi bulunmamakta ve venetoklaks maruziyeti ile QTc aralığındaki değişiklik arasında bir ilişki yoktur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

17p delesyonu veya TP53 mutasyonu bulunan KLL hastaları

VENCLYXTO'nun etkililiği ve güvenliliği öncesinde tedavi almış 17p delesyonu bulunan 107 KLL hastasının katıldığı tek kollu, açık-etiketli, çok-merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (M13-982). Hastalar günde bir defa bir 20 mg'lık başlangıç dozu ile 50 mg, 100 mg, 200 mg ve nihayetinde 400 mg'lık artan dozlar ile 4 ila 5 hafta doz- titrasyonu takvimini takip etmişlerdi. Hastalar, hastalık progresyonuna ya da kabul- edilemeyen toksisite gözlenene kadar günde bir defa 400 mg VENCLYXTO almaya devam ettiler. Medyan yaş 67 (aralık: 37 ila 85 yaş); %65'i erkek ve %97'si beyaz ırk idi. Tanıdan itibaren medyan süre 6.8 yıl idi (aralık: 0.1 ila 32 yıl; N=106). Önceki anti-KLL tedavilerinin medyan sayısı 2 (aralık: 1 ila 10 tedavi) idi; % 49.5'u öncesinde bir nükleozid analogu ile, %38'i öncesinde rituksimab ile, %94'ü öncesinde alkilatör ile (%33'ü öncesinde bendamustin ile dahil olmak üzere) tedavi edilmişlerdi. Başlangıçta hastaların %53'ünde ≥ 5 cm olan bir veya daha fazla nod ve %51'inde $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ bulunuyordu. Hastaların %37'si (34/91) fludarabin refraktör iken, %81.1'i (30/37) mutasyona uğramamış IgVH geni bulunduruyordu ve %72'si (60/83) TP53 mutasyonuna sahipti. Tedavide değerlendirme zamanında medyan süre 12 ay idi (aralık: 0 ile 22 ay).

Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından, Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (NCI-WG) kılavuzları (2008) ile güncellenen primer etkililik sonlanım noktası genel

yanıt oranı (ORR) Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından değerlendirilmiştir. 107 hasta için 30 Nisan 2015 veri kilit noktasında etkililik verisi sunulmuştur. İlâveten, bir güvenlilik uzatma kohort çalışmasına 51 hasta kaydedilmişti. 158 hasta için daha sonra 10 Haziran 2016 veri kilit noktasında araştırmacı değerlendirmeli etkililik sunulmuştur. Tedavideki 158 hasta için medyan zaman 17 aydı (aralık: 0 ile 34 ay).

Etkililik sonuçları aşağıda Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: 17 p delesyonu bulunan öncesinde tedavi edilen KLL hastalarında genel yanıt oranı ve yanıt süresi (DOR) (Çalışma M13-982)

| Sonlanım noktası | IRCdeğerlendirmesi (N=107) ^a | Araştırmacıdeğerlendirmesi (N=158) ^b |
|--|--|--|
| Veri kilit noktası | 30 Nisan 2015 | 10 Haziran 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, ay, medyan (%95 CI) | NR | 27,5 (26,5, NR) |
| % PFS (%95 CI) 12- aylık tahmin 24-aylık tahmin | 72 (61,8, 79,8) NA | 77 (69,1, 82,6) 52 (43, 61) |
| PFS, ay, medyan (%95 CI) | NR | 27,2 (21,9, NR) |
| TTR, ay, medyan (aralık) | 0,8 (0,1-8,1) | 1,0 (0,5-4,4) |
| ^a Bir hastada 17 p delesyonu bulunmuyordu. ^b Güvenlilik uzatma kohort çalışmasından 51 ilave hastayı içermektedir. CI= güven aralığı; CR=Tam remisyon; CRi= tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon; IRC = Bağımsız İnceleme Komitesi; nPR= nodüler PR; NA= mevcut değil; NR= ulaşılmadı; PFS= progresyonsuz sağkalım; PR= Parsiyel remisyon; TTR= ilk cevaba kadar geçen süre | | |

Minimal rezidüel hastalık (MRD), flow sitometri kullanılarak tam remisyon (CR), tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon (CRi) veya VENCLYXTO ile tedavisi limitli kalan Parsiyel remisyon (PR) gösteren 158 hastanın 93’ünde değerlendirilmiştir. MRD negativite 0.0001’in altındaki sonuçla tanımlanmıştır (örnekteki 10^4 lökosit başına < 1 KLL hücresi). Hastaların yüzde yirmi yedisi (41/158) periferik kanda MRD negatif iken 15 hastanın kemik iliğinde MRD negatif idi.

Bir B hücresi reseptör inhibitörünün başarısız olduğu KLL hastaları

VENCLYXTO’nun ibrutinib veya idelalisib ile daha önce tedavi uygulanmış ve başarısız olunmuş KLL hastalarındaki etkililiği ve güvenliliği açık etiketli, çok merkezli, randomize olmayan bir faz 2

çalışmada (M14-032) değerlendirilmiştir. Hastalara önerilen bir doz titrasyonu programıyla VENCLYXTO uygulanmıştır. Hastalar hastalıkta ilerleme veya kabul edilemez toksisite gözlenene kadar günde bir kez 400 mg VENCLYXTO almaya devam etmiştir.

Veri sonlandırma tarihi itibarıyla 64 hasta kaydedilmiş ve VENCLYXTO tedavisi görmüştü. Bu hastaların 43'ü daha önce ibrutinib tedavisi görmüştü (Kol A), 21'i ise daha önce idelalisib tedavisi almıştı (Kol B). Kol A'daki hastaların %91'inde (39/42) nüks veya ibrutinibe direnç görülmüştür ve Kol B'deki hastaların %67'sinde (14/21) nüks veya ibrutinibe direnç görülmüştür. Hastaların medyan yaşı 67'ydı (aralık: 48 – 85), %75'i erkekti ve %92'si beyazdı. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 8.7 yıldır (aralık: 0.3 – 18.5 yıl; N=48). Kromozomal aberasyonlar 11q delesyonu (%30, 19/62), 17p delesyonu (%36, 23/61), TP53 mutasyonu (%26, 16/61) ve mutasyona uğramamış IgVH (%86, 36/42) şeklindeydi. Başlangıç noktasında hastaların %41'i bir veya daha fazla ≥ 5 cm³ nodal nodal sahipti %37.5'i ise ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ sergilemekteydi. Daha önce uygulanan onkoloji tedavilerinin medyan sayısı ibrutinible tedavi uygulanan hastalarda 4 (aralık: 1 ila 12), idelalisible tedavi uygulanan hastalarda ise 3'tü (aralık: 1 ila 11). Toplamda hastaların %69'u daha önce nükleosit analogu, %88'i rituksimab, %31'i diğer monoklonal antikorlar, %86'sı ise alkilleyici ajan (bendamustin alan %42 dahil) almıştır. Değerlendirme sırasında VENCLYXTO ile medyan tedavi süresi-11,7 aydır (aralık: 0,1 ile 17,9).

Primer etkililik sonlanım noktası IWCLL güncellenmiş NCI-WG kılavuzuna göre ORR'ydı. Yanıt değerlendirmeleri 8'inci haftada, 24'üncü haftada ve sonrasında her 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5: Bir B hücresi reseptör inhibitörünün başarısız olduğu hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen genel yanıt oranı ve DOR (Çalışma M14-032)

| | Kol A (ibrutinib tedavisi başarısız) (N=43) | Kol B (idelalisib tedavisi başarısız) (N=21) | Toplam (N=64) |
|---|--|---|----------------------------------|
| ORR, % (%95 CI) | 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 aylık tahmin 12 aylık tahmin | 88 (73.7, 94.9) 69 (50.9, 81.8) | 90 (66.2, 97.5) 84 (57.2, 94.6) | 89 (78, 94.5) 72 (56.6, 82.4) |
| TTR, ay, medyan (aralık) | 1.6 (1.6-11) | 1.7 (1.6-8.1) | 1.6 (1.6-11) |
| 17 p delesyonu/TP53 mutasyonu durumu | | | |
| ORR, (%95 CI) | | | |
| Evet | (n=21) 62 (38.4, 81.9) | (n=2) 100 (15.8, 100) | - |
| Hayır | (n=22) 73 (49.8, 89.3) | (n=19) 53 (28.9, 75.6) | - |
| CI = güven aralığı; CR = tam remisyon; CRi = tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon, DOR= yanıt süresi, nPR = nodüler PR; PR = kısmi remisyon, TTR= ilk cevaba kadar geçen süre. | | | |

Etkililik verileri bir IRC tarafından ilave şekilde incelenmiştir ve %67'lik bir birleşik ORR ortaya konmuştur (kol A: %70; kol B: %62). Bir hasta (ibrutinib başarısızlığı) tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyona ulaşmıştır. 17 p delesyonu/TP53 mutasyonu olan hastalarda ORR A Kol'unda %71 (15/21) (%95 CI: 47,8, 88,7), B Kol'unda %50 (1/2) (%95 CI: 1,3, 98,7) idi. 17 p delesyonu/TP53 mutasyonu olmayan hastalarda ORR A Kol'unda %68 (15/22) (%95 CI: 45,1, 86,1), B Kol'unda %63 (12/19) (%95 CI: 38,4, 83,7) idi.

Medyan takip ile yaklaşık olarak, A Kolu için 12 ayda ve B Kolu için 9 ayda medyan PFS ve DOR'ye erişilemedi.

Hastaların yüzde yirmi beşinde (16/64) periferik kanda MRD negatiflik tespit edildi ve içlerinden 1 hasta aynı zamanda kemik iliğinde MRD negatif idi.

Yaşlı hastalar:

M13-982 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 107 hastanın %57'si 65 yaş veya üstü idi. M14-032 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 64 hastanın %64'ü 65 yaş veya üstü idi.

Genç hastalar ile yaşlı hastalar arasında etkililik ve güvenlilikte gözlemlenen genel bir farklılık yoktu.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Çoklu oral uygulamanın ardından, dozdan sonraki beş ila sekiz saatte venetoklaksın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Venetoklaks kararlı durum AUC'si 150- 800 mg'lık doz aralığı arasında kademeli olarak artmıştır. Düşük-yağlı yemek koşulları altında günde bir defa 400 mg dozda venetoklaks ortalama (\pm standart sapma) kararlı durum C_{max} 2.1 ± 1.1 mcg/mL ve AUC_{24} 32.8 ± 16.9 mcg s/mL idi.

Yiyeceklerin etkisi

Açlık koşullarına kıyasla düşük-yağlı yiyeceklerin uygulaması venetoklaks maruziyetini yaklaşık 3.4-kat artırırken, yüksek-yağlı yiyeceklerin uygulaması venetoklaks maruziyetini yaklaşık 5.1 ila 5.3 kat artırır. Venetoklaks'ın yiyeceklerle birlikte uygulanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Venetoklaks plazmada <0.01 bağlı olmayan fraksiyon ile insan plazma proteinlerine yüksek ölçüde bağlanır ve 1-30 mcM (0.87-26 mcg/mL) aralığında bulunur. Ortalama kan/plazma konsantrasyon oranı 0.57'dir. Venetoklaks'ın hastalarda dağılımın görünür hacmi (V_{dSS}/F) için popülasyonu tahmini 256-321 L arasındadır.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar venetoklaksın çoğunlukla sitokrom P450 CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. *In vitro* M27 plazmada olarak Bcl-2'ye karşı venetoklaks'tan en az 58-kat daha düşük inhibe edici etkililiği olan majör bir metabolittir.

In vitro etkileşim çalışmaları

CYP ve UGT substratları ile eşzamanlı uygulama

In vitro çalışmalar venetoklaksın klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ün bir inhibitörü veya indükleyicisi olmadığına işaret etmiştir. Venetoklaks *in vitro* zayıf bir CYP2C8, CYP2C9 ve UGT1A1 inhibitörüdür fakat klinik açıdan anlamlı inhibisyona neden olması beklenmemektedir. Venetoklaks bir UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 inhibitörü değildir.

Taşıyıcı substratları/inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama

Venetoklaks *in vitro* bir P-gp ve BCRP substratı ve yanı sıra bir P-gp ve BCRP inhibitörüdür ve zayıf bir OATP1B1 inhibitörüdür (Bkz. bölüm 4.5). Venetoklaksın klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2K'yi inhibe etmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Venetoklaksın terminal faz eliminasyon yarı-ömrü için popülasyon tahmini yaklaşık olarak 26 saattir. Venetoklaks 1.30-1.44 birikim oranı ile minimal birikim gösterir. Sağlıklı hastalarda tek bir oral 200 mg radyoaktif işaretli [¹⁴C] venetoklaks dozu uygulamasından sonra dokuz gün içinde dozun > %99,9' u feçesle ve dozun < % 0,1'i idrarla atılmıştır. Değişmeden feçesle atılan venetoklaks, uygulanan radyoaktif işaretli dozun % 20,8' ini oluşturmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Venetoklaksın farmakokinetiği zamanla artmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği (CrCl \geq 60 ve <90 mL/dk) olan 219 hasta, orta derecede böbrek yetmezliği (CrCl \geq 30 ve <60 mL/dk) olan 86 hasta ve normal böbrek fonksiyonuna sahip 217 hastayı (\geq 90 mL/dk) içeren bir popülasyonun farmakokinetik analizlerine göre hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki venetoklaks maruziyeti normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalarınki ile aynıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar yada diyaliz hastalarında venetoklaksın farmakokinetiği çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği bulunan 74 hasta orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan 7 hasta ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip 442 hastayı içeren bir popülasyonun farmakokinetik analizlerine göre hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki venetoklaks maruziyeti normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan hastalarınki ile aynıdır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği, normal total bilirubin ve aspartat trasaminaz (AST) > üst normal sınır veya total bilirubin > 1 ila 1.5 kat ULN (normal üst sınır), orta derecede karaciğer yetmezliği total bilirubin >1 ila 3 kat ULN ve şiddetli karaciğer yetmezliği total bilirubin >3.0 ULN olarak tanımlanmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda venetoklaksın farmakokinetiği çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Yaş, cinsiyet ve kilonun etkisi:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre yaş, cinsiyet ve kilonun venetoklaks klirensinin üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmalarında venetoklaks ile toksisiteler lenfositler ve kırmızı kan hücre kitlesinde doza-bağlı indirgenmeler gözlemlenmiştir. Her iki etki de tedavi tamamlandıktan sonraki 18 haftada lenfositlerdeki düzelme ile venetoklaks dozunun kesilmesiyle geri dönüşlü idi. B- ve T-hücrelerinin ikisi de etkilenmiş ancak en anlamlı düşüşler B-hücrelerinde gerçekleşmiştir.

Venetoklaks ayrıca doku bütünlüğünde dağılma veya organ fonksiyon bozukluğuna dair bir bulgu olmaksızın safra kesesi ve ekzokrin pankreas dahil olmak üzere çeşitli dokularda tek hücre nekrozuna neden olmuştur; bu bulguların önemi minimal ila hafif düzeyde idi.

Köpeklerde yaklaşık 3 ay süre ile günlük dozlama sonrasında, venetoklaks kıldaki melanin pigmentinin kaybına bağlı olarak saç tabakasında progresif beyaz diskolorasyona neden olmuştur.

Karsinogenesis/genotoksikite

Venetoklaks ile karinogenesis çalışmaları yürütülmemiştir.

Venetoklaks bakteriyel mutajenite testinde, *in vitro* kromozom sapmaları testinde ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik değildi. M27 metaboliti bakteriyel mutajenite ve kromozomal sapma testlerinde genotoksikite için negatif idi.

Üreme toksisitesi

Erkek ve dişi farelerdeki fertilitte ve erken embriyonik gelişim çalışmalarında fertilitte üzerine hiç bir etki gözlenmemiştir. Önerilen dozda, köpeklerdeki genel toksikite çalışmalarında insan AUC (Eğri altında kalan alan) maruziyetinin 0,5 ile 18 katı maruziyetlerde testis toksisitesi (germ hücre kaybı) gözlenmiştir. Bu bulguların geri dönüşebilmesi kanıtlanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.6).

Önerilen dozda insan AUC maruziyetinin 1,1 katı maruziyetlerde, embriyo-fötal gelişim çalışmalarında, farelerde venetoklaks artmış post-implantasyon kaybı ve azalmış fötal vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Tavşanlarda venetoklaks maternal toksikite üretmiş ancak fötal toksikite meydana getirmemiştir. Farelerde ya da tavşanlarda teratojenite gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kopovidon, K değeri 28

Kolloidal susuz silika (E551) Polisorbata 80 (E433)

Sodyum stearil fumarat

Susuz kalsiyum hidrojen fosfat (E341 (ii))

Film kaplama

Sarı demir oksit (E172)

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliėi ve içeriėi

VENCLYXTO film kaplı tabletler 1, 2 veya 4 adet film kaplı tablet içeren PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blisterlerde sunulmaktadır.

Her bir karton kutuda 10 adet veya 14 adet film kaplı tablet içerir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliėi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 16-17
34768 Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 633 23 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2017/353

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ

24.05.2017