

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):

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, kronik lenfositik lösemi tanısı olan hastalarda;

- Yüksek risk özellikleri olan 17p delesyonu, TP53 mutasyonu pozitifliği, immunoglobulin variable bölge mutasyonu yokluğu, CD38 pozitifliği ve ZAP70 pozitifliği özelliklerinden herhangi birini taşıyan veya ilk seri tedaviye yanıtız olan veya 6 ay içinde nüks gelişen olgularda ikinci basamak tedavide,
- Yukarıda belirtilen yüksek risk özelliklerini taşımayan olgularda ise iki seri kemoimmunoterapi sonrasında yanıtızlık veya nüks gelişmesi durumunda,

monoterapi veya rituksimab ile kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VENCLYXTO ile tedavi, kansere karşı tıbbi ürünlerin kullanımında uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz-titrasyon takvimi

Başlangıç dozu 7 gün boyunca günde bir defa 20 mg venetoklaksdır. Doz Tablo 1’de gösterildiği gibi 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 | 400 mg |

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

Venetoklaks’ın rituksimab ile kombine kullanımında titrasyon sonrası doz

Ritüksimab ile kombine kullanımda venetoklaksın önerilen dozu günde bir kez 400 mg’dır (kombinasyon tedavisinin ayrıntıları için Bölüm 5.1’e bakınız).

Ritüksimab, hasta venetoklaks doz-titrasyon takvimini tamamladıktan ve 7 gün boyunca önerilen günlük 400 mg venetoklaks dozunu aldıktan sonra uygulanmalıdır.

Venetoklaks, rituksimabın 1. kürünün 1. gününden itibaren 24 ay boyunca alınmalıdır (bkz.Bölüm 5.1).

Venetoklaks monoterapisinin titrasyon sonrası dozu

VENCLYXTO’nun önerilen dozu günde bir kez 400 mg’dır. Tedavi, hastalık progresyonuna kadar ya da hastanın tedaviyi daha fazla tolere edemediği zamana kadar devam ettirilmelidir.

Tümör lizis sendromunun (TLS) 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 düzeltilmelidir. 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 öncesinden başlayarak, doz titrasyonu fazı süresince her gün bol su içmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar tedaviden iki gün önce, tedavi süresince 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 hastaların daha yoğun profilaksi ve ilk 24 saatlik izlem amacıyla VENCLYXTO'nun ilk dozundan sonra hastaneye yatışına gerek duyulabilir (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 kimyası 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. Çözümlemesi 48 saatten daha uzun süren kan kimyası 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 düşünülmelidir.

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 arttırılmasından önce 1 hafta süreyle devam ettirilmelidir.

TLS riski, doz titrasyonunun ilk 5 haftası süresince dozun 1 haftadan daha uzun süre veya doz-titrasyon fazı tamamlandıktan sonra 2 haftadan daha uzun süre durdurulan hastalarda 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 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı venetoklaks maruziyetini artırır ve başlangıçta ve doz-titrasyon fazı süresince TLS riskini ve diğer toksisitelerin riskini 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

VENCLYXTO dozu, VENCLYXTO'nun kararlı günlük dozunda olan hastalarda orta etkili CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanıldığında %50 azaltılmalı iken güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanıldığında %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 farkederse, 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, turunçgiller 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 güvenli olduğu kanıtlanmamıştır 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 önerilmemektedir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar tedavi başlangıcında ve doz titrasyon fazı süresince toksisite belirtileri açısından dikkatlice takip edilmelidir bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için tedavi süresince dozun en az %50 oranında azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalar toksisite belirtileri bakımından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için spesifik doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1).

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 olguların da dahil olduğu 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 yüksek TLS riski altındadırlar. Böbrek fonksiyonlarının azalması (kreatinin klirensi [$CrCl$] < 80 mL/dk) riski daha fazla artırır. Hastalar risk açısından değerlendirilmeli ve hidrasyon ve anti-hiperürisemikler 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

Rituksimab ile kombinasyon çalışmasında (GO28667/MURANO) ve monoterapi çalışmalarında, derece 3 veya 4 nötropeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi periyodu süresince tam kan sayımı izlenmelidir. Şiddetli nötropeni görülen hastalarda doz azaltımı ya da dozun kesilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Fatal olgular dahil sepsis olaylarını içeren ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Enfeksiyon belirtisinde antimikrobiyallerin profilaktik kullanımını içeren destekleyici önlemler düşünülmelidir.

İmmünizasyon

VENCLYXTO ile tedavi süresince veya sonrasında canlı atenüe aşılarla immünizasyonun etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Canlı aşılar 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).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, VENCLYXTO ile tedavi süresince oldukça etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

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

Daha önce NHL tedavisi almış 11 hastada 7 gün süre ile günde bir kez güçlü bir CYP3A, P-gp ve BCRP inhibitörü olan ketokonazolün 400 mg'lık dozu ile birlikte uygulanması venetoklaks maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA_{∞}) değerlerini sırasıyla 2,3- ve 6,4 kat yükseltmiştir. 6 sağlıklı hastada 14 gün süre ile günde bir kez güçlü bir CYP3A ve P-gp inhibitörü olan ritonavirin 50 mg'lık dozu ile birlikte uygulama venetoklaks C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2,4 ve 7,9 kat yükseltmiştir. Venetoklaks ile diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımının venetoklaks EAA değerini ortalama 5,8 ila 7,8 kat artırdığı tahmin edilmektedir.

Başlangıçta ve doz-titrasyon fazında VENCLYXTO'nun güçlü CYP3A inhibitörleri (örn., ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ile eşzamanlı kullanımı TLS riskinde artış sebebiyle 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 rifampinin (bir P-gp inhibitörü) eş zamanlı uygulanması, 11 sağlıklı hastada venetoklaks C_{maks} ve EAA_{∞} 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).

CYP3A indükleyicileri

Venetoklaks ile günde bir kez 600 mg rifampinin (güçlü bir CYP3A indükleyicisi) eş zamanlı uygulanmasının ardından, 13 gün süreyle 10 sağlıklı hastada venetoklaks C_{maks} ve EAA_{∞} 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).

Azitromisin

12 sağlıklı hasta ile gerçekleştirilen bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, ilk gün eş zamanlı olarak uygulanan 500 mg azitromisinin ardından 4 gün süreyle verilen 250 mg azitromisin, venetoklaksın C_{maks}

değerini %25 ve EAA_∞ 'yi ise %35 oranında azaltmıştır. Venetoklaks, azitromisin ile birlikte uygulandığında herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Gastrik asit azaltıcı ajanlar

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, gastrik asit azaltıcı ajanlar (örn. 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_{maks} ve EAA_∞ 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 ve OATP1B1 inhibitörüdür. Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, tek doz 100 mg venetoklaksın bir P-gp substratı olan 0,5 mg digoksin ile birlikte uygulanması, digoksin C_{maks} değerinde %35 ve EAA_∞ değerlerinde %9 oranında artışa neden olmuştur. 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-gb 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 kadınlar 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-föetal 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. Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

VENCLYXTO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Venetoklaksın fertilite 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 danışmanlık alması düşünülebilir.

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 becerisi değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

VENCLYXTO'nun genel güvenlilik profili klinik çalışmalarda rituksimab ile kombine veya monoterapi uygulanan 546 KLL hastasından elde edilen verilere dayanmaktadır. Bir adet faz 3 (MURANO), iki adet faz 2 (M13-982 ve M14-032) ve bir adet faz 1 (M12-175) çalışmalarında yer alan hastalar güvenlilik analizine dahil edilmiştir. MURANO, daha önce KLL tedavisi alan 194 hastanın dahil edildiği ve venetoklaksın rituksimab ile kombine kullanıldığı randomize, kontrollü bir klinik çalışmadır. Faz 2 ve faz 1 çalışmalarında, önceden tedavi almış 352 KLL hastası venetoklaks monoterapisi ile tedavi edilmiş olup, bu hastaların 212'si 17p delesyonuna sahiptir. 146'sının ise B-hücreli reseptör yolağı inhibitörü ile tedavisi başarısız olmuştur. (bkz. Bölüm 5.1)

Ritüksimab ile kombinasyon çalışmasında VENCLYXTO alan hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq 20\%$) herhangi bir derecede nötropeni, diyare ve üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Monoterapi çalışmalarında, en yaygın advers reaksiyonlar ise nötropeni/nötrofil sayısında düşme, diyare, bulantı, anemi, yorgunluk ve üst solunum yolu enfeksiyonu idi.

Ritüksimab ile kombine venetoklaks alan hastalarda en yaygın bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq 2\%$) pnömoni, febril nötropeni ve TLS idi. Monoterapi çalışmalarında en yaygın bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq 2\%$) pnömoni ve febril nötropeni 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) ^a | Advers Reaksiyon | Derece $\geq 3^a$ |
|---|---------------------------------------|--|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Çok yaygın | Pnömoni Üst solunum yolu enfeksiyonu | |
| | Yaygın | Sepsis Üriner sistem enfeksiyonu | Sepsis Pnömoni Üriner sistem enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Nötropeni Anemi Lenfopeni | Nötropeni Anemi |
| | Yaygın | Febril nötropeni | Febril nötropeni Lenfopeni |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Çok yaygın | Hiperkalemi Hiperfosfatemi Hipokalsemi | |
| | Yaygın | Tümör lizis sendromu Hiperürisemi | Tümör lizis sendromu Hiperkalemi Hiperfosfatemi Hipokalsemi |
| | Yaygın olmayan | | Hiperürisemi |
| Gastrointestinal hastalıklar | Çok yaygın | Diyare Kusma Bulantı Konstipasyon | |
| | Yaygın | | Diyare Kusma Bulantı |

| | | | |
|--|----------------|--------------------------|--------------------------|
| | Yaygın olmayan | | Konstipasyon |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Çok yaygın | Yorgunluk | |
| | Yaygın | | Yorgunluk |
| Araştırmalar | Yaygın | Kan kreatininde yükselme | |
| | Yaygın olmayan | | Kan kreatininde yükselme |
| ^a Yalnızca klinik çalışmalarda gözlemlenen en yüksek sıklık raporlanmıştır (MURANO, M13-982, M14-032 ve M12-175 çalışmalarına dayanılarak). | | | |

Advers reaksiyonlar sebebiyle dozun azaltılması veya dozun kesilmesi

Advers reaksiyonlara bağlı doz kesilmeleri, MURANO çalışmasında venetoklaks ve rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %16'sında görülmüştür. Venetoklaks ile monoterapi çalışmalarında hastaların %11'i advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

MURANO çalışmasında, advers reaksiyonlara bağlı doz azaltılması, venetoklaks ve rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %15'inde ve monoterapi çalışmalarında venetoklaks ile tedavi edilen hastaların %14'ünde görülmüştür.

MURANO çalışmasında, advers reaksiyonlara bağlı doza ara verilmesi, venetoklaks ve rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %71'inde görülmüştür. Venetoklaks dozuna ara verilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon nötropeni idi (%43). Venetoklaks ile yapılan monoterapi çalışmalarında, hastaların %40'ında advers reaksiyonlardan kaynaklanan doza ara verilmeler meydana gelmiştir, doz ara verilmelerine en çok yol açan advers reaksiyon nötropeni idi (%5).

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)'dür.

TLS riski, doz rejiminin yeniden gözden geçirilmesi, profilakside modifikasyon ve 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 ölçülebilir 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).

M13-982 ve M14-032 çalışmalarında günde bir defa 20 mg'lık başlangıç dozuna başlayanlar ve 5 hafta sonra artırılarak günlük 400 mg alan 168 KLL hastasında TLS oranı %2 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 $CrCl \geq 50$ mL/dk idi.

Açık etiketli, randomize faz 3 çalışmasında (MURANO), venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastalarda TLS insidansı %3'tür (6/194). 77/389 hastanın çalışmaya dahil edilmesinin ardından, protokol, Pozoloji bölümünde verilen mevcut TLS profilaksisi ve izleme önlemleri dâhil edilecek şekilde düzenlenmiştir (bkz. bölüm 4.2). Bütün TLS olguları venetoklaks doz-titrasyon fazı sırasında meydana gelmiş ve iki gün içinde kaybolmuştur. 6 hastanın tamamı doz titrasyonunu tamamlamış ve önerilen günlük 400 mg'lik venetoklaks dozuna ulaşmıştır. Mevcut 5 haftalık doz-titrasyon takvimini, TLS profilaksisi ve izlem ölçümlerini takip eden hastalarda klinik TLS gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2). TLS ile ilişkili derece ≥ 3 laboratuvar anormalliklerinin oranı hiperkalemi %1, hiperfosfatemi %1 ve hiperürisemi %1 idi.

Nötropeni

Nötropeni, VENCLYXTO tedavisinde tanımlanmış bir risktir. MURANO çalışmasında, nötropeni, venetoklaks + rituksimab kolunda hastaların %61'inde (bütün dereceler) bildirilmiştir. Venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastaların %43'ü nötropeni nedeniyle doz kesintisi yaşamış ve hastaların %3'ü venetoklaksı bırakmıştır. Derece 3 nötropeni, hastaların %32'sinde, derece 4 nötropeni ise hastaların %26'sında bildirilmiştir. Derece 3 veya 4 nötropenin medyan süresi 8 gündür (aralık: 1-712 gün). Venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastalarda, febril nötropeni hastaların %4'ünde, derece ≥ 3 enfeksiyonlar hastaların %18'inde ve ciddi enfeksiyonlar hastaların %21'inde raporlanmıştır.

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 kadar olan çeşitli dozlarının düzeltilmiş QT (QTc) aralığındaki etkisi 176 hastada yürütülen bir açık-etiketli, tek-kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada venetoklaksın QTc aralığı üzerine bir etkisi yoktur ve venetoklaks maruziyeti ile QTc aralığı değişikliği arasında bir ilişki mevcut değildir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önce en az bir kez tedavi almış KLL hastalarının tedavisi için rituksimab ile kombine venetoklaks – çalışma GO28667 (MURANO)

Daha önce tedavi almış KLL hastalarında, rituksimab ile kombine bendamustine karşı rituksimab ile kombine VENCLYXTO'nun güvenlilik ve etkililiği bir randomize (1:1), çok merkezli, açık etiketli faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Venetoklaks+rituksimab kolundaki hastalar, hastalık progresyonu ve kabul edilemez düzeyde toksisite olmaksızın, 5 haftalık doz-titrasyon takvimini tamamlamış ve rituksimabın 1. kürünün 1.gününden itibaren 24 ay boyunca 400 mg VENCLYXTO almıştır. Rituksimab, 5 haftalık doz titrasyon takviminin ardından 1. kür için 375 mg/m² ile başlatılmış, 2-6 arası kürler için ise 500 mg/m² olarak kullanılmıştır. Her bir kür 28 gündür. Bendamustin + rituksimab koluna randomize edilen hastalar 6 kür boyunca 1. ve 2.günlerde 70 mg/m² bendamustin ve yukarıda yer alan doz ve takvimde rituksimab almıştır.

Medyan yaş 65 olup (aralık: 22 ila 85 yaş), bunların %74'ü erkek ve %97'si beyaz ırktandır. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 6,7 yıldır (aralık: 0,3 ila 29,5 yıl). Önceki anti-KLL tedavilerinin medyan sayısı 1 olup (aralık: 1 ila 5 tedavi), alkilleyici ajanları (%94), anti-CD20 antikorlarını (%77), B-hücre reseptör yolağı inhibitörlerini (%2) ve pürin analoglarını (%81, %55'i FCR) içermektedir. Başlangıçta hastaların %46,6'sında ≥ 5 cm'lik bir veya birden fazla lenf nodu bulunmaktadır ve %67,6'sında ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ 'dir. Hastalardan %26,9'unda 17p delesyonu, %26,3'ünde TP53 mutasyonu, %36,5'inde 11q delesyonu bulunmakta, %68,3'ü mutasyona uğramamış IgVH geni taşımaktadır. Analiz sırasındaki medyan takip süresi 23,8 aydır (aralık: 0,0 ila 37,4 aydır).

Progresyonsuz sağkalım (PFS), araştırmacılar tarafından, Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından güncellenen Ulusal Kanser Enstitüsü sponsorluğundaki Çalışma Grubu (NCI-WG) kılavuzları (2008) kullanılarak değerlendirilmiştir .

Önceden belirlenmiş birincil analizde (8 Mayıs 2017 tarihli veri kesim) PFS için etkililik sonuçları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: MURANO çalışmasında daha önce KLL için tedavi edilen hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım

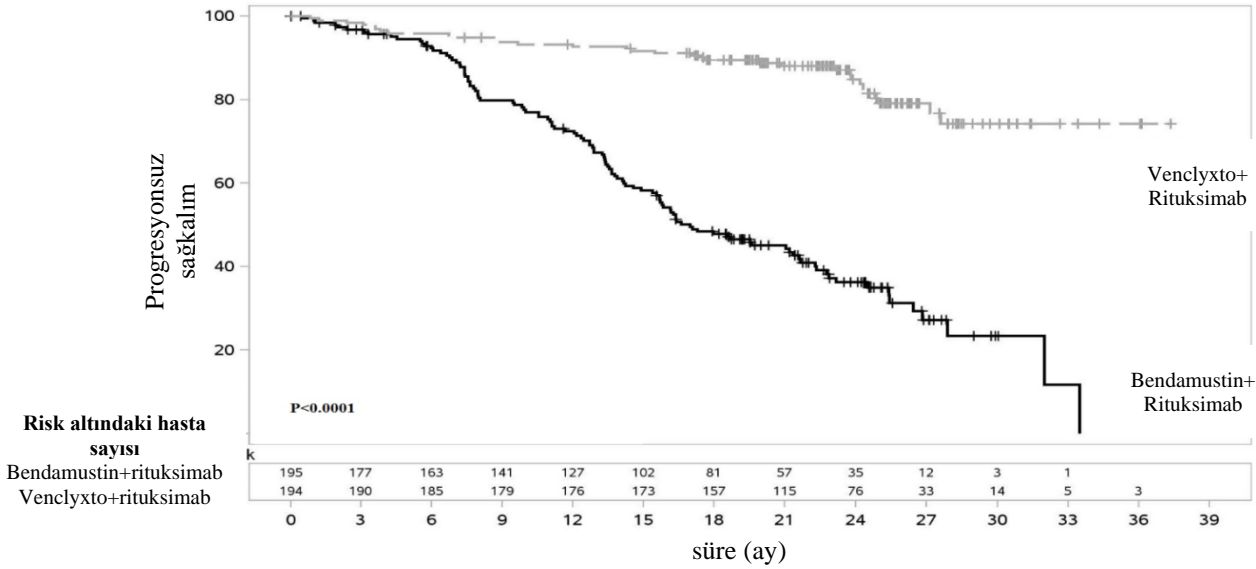
| | Venetoklaks + rituksimab N = 194 | Bendamustin + rituksimab N = 195 |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Olayların sayısı (%) | 32 (16,5) | 114 (58,5) |
| Hastalık progresyonu | 21 | 98 |
| Ölüm olayları | 11 | 16 |
| Medyan, ay (%95 GA) | NR | 17,0 (15,5, 21,6) |

| | | |
|--|-------------------|-------------------|
| Risk oranı (%95 GA) | 0,17 (0,11, 0,25) | |
| P-değeri ^a | <0,0001 | |
| 12-aylık tahmini PFS (%95 GA) | 92,7 (89,1, 96,4) | 72,5 (65,9, 79,1) |
| 24-aylık tahmini PFS (%95 GA) | 84,9 (79,1, 90,6) | 36,3 (28,5, 44,0) |
| GA = güven aralığı; NR = ulaşılmadı ^a Tabakalandırılmış P değeri | | |

Tedaviyi tamamlayan tüm hastaların güncellenmiş etkililik analizinde (8 Mayıs 2018 tarihli veri kesim ve 36 ay medyan takip süresi), 36 aylık tahmini PFS, venetoklaks+rituksimab kolunda %71,4 [%95 GA: 64,8, 78,1] ve bendamustin+rituksimab kolunda %15,2 [%95 GA: 9,1, 21]'dir. Güncellenmiş etkililik analizinden elde edilen araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'nin Kaplan Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Toplamda, 130 hasta venetoklaks+rituksimab kolunda 2 yıllık venetoklaks tedavisini progresyonsuz tamamlamıştır. 130 hastanın 92'si tedavi sonrası 6 aylık takip süresini tamamlamıştır. Tedavi sonrası 6 aylık takip süresini tamamlayan hastaların tahmini PFS oranı %92'dir.

Şekil 1: MURANO çalışmasında araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (tedavi amaçlı popülasyon) (8 Mayıs 2018 tarihli veri kesim)



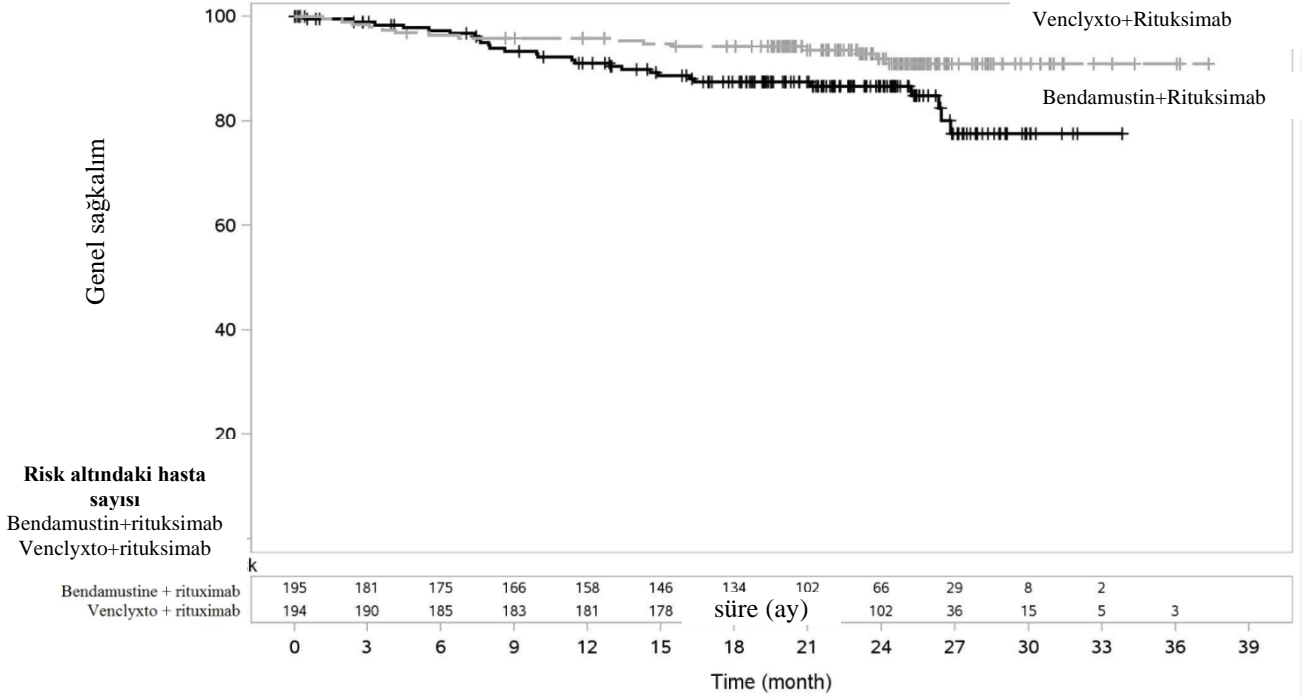
Ayrıca, önceden belirlenmiş birincil analizde (8 Mayıs 2017 tarihli veri kesim) etkililik sonuçları da bir Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilmiş olup, venetoklaks + rituksimab ile tedavi edilen hastalar için progresyon veya ölüm riski %81'lik bir istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir (risk oranı: 0,19 [%95 GA: 0,13,0,28]; $P < 0,0001$). Önceden belirlenmiş birincil analiz ilave etkililik sonuçları Tablo 5, Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo 5. MURANO çalışmasındaki ilave etkililik sonuçları

| Sonlanım noktası | Araştırmacı tarafından değerlendirilen | | IRC tarafından değerlendirilen | |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Venetoklaks + rituksimab N = 194 | Bendamustin + rituksimab N = 195 | Venetoklaks + rituksimab N = 194 | Bendamustin + rituksimab N = 195 |
| Cevap oranı | | | | |
| ORR, % (%95 GA) | 93,3 (88,8, 96,4) | 67,7 (60,6, 74,2) | 92,3 (87,6, 95,6) | 72,3 (65,5, 78,5) |
| CR+CRi, (%) | 26,8 | 8,2 | 8,2 | 3,6 |
| nPR, (%) | 3,1 | 6,2 | 1,5 | 0,5 |
| PR, (%) | 63,4 | 53,3 | 82,5 ^a | 68,2 ^a |
| Herhangi bir zamandaki Kombinasyon tedavisinin sonunda MRD negatiflik oranı ^b | | | | |
| Periferik kan, % (%95 GA) ^c | 62,4 (55,2, 69,2) | 13,3 (8,9, 18,9) | NA | NA |
| Kemik iliği, % (%95 GA) ^d | 15,5 (10,7, 21,3) | 1,0 (0,1, 3,7) | NA | NA |
| Genel Sağkalım^e | | | | |
| Olayların sayısı (%) | 15 (7,7) | 27 (13,8) | | |
| Risk oranı (%95 GA) | 0,48 (0,25, 0,90) | | | |
| Bir sonraki anti lösemi tedavisine kadar geçen süre | | | | |
| Olayların sayısı (%) | 23 (11,9) | 83 (42,6) | NA | NA |
| Medyan, aylar (%95 GA) | NR | 26,4 | NA | NA |
| Risk oranı | 0,19 (0,12, 0,31) | | NA | |
| CR = tam remisyon; CRi = tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon; IRC = bağımsız inceleme komitesi; MRD = minimal kalıntı hastalık; nPR = nodüler kısmi remisyon; NA = mevcut değil; NR = ulaşılmadı; ORR = genel cevap oranı (CR + CRi + nPR + PR); PR = kısmi remisyon. ^a IRC ve araştırmacı tarafından değerlendirilen CR oranı arasında uyumsuzluk, CT taramalarındaki kalıntı adenopatinin yorumlanmasından kaynaklanmaktadır. Venetoklaks + rituksimab kolundaki on sekiz hasta ve bendamustin + rituksimab kolundaki 3 hasta, negatif kemik iliği ve <2cm lenf nodülleri göstermiştir. ^b Minimal kalıntı hastalık, allele özgü oligonükleotit polimeraz zincir reaksiyonu (ASO-PCR) ve/veya akış sitometrisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Negatiflik sınırı, 10 ⁴ lökosit hücresinde 1 KLL hücresidir. ^c Periferik kanda MRD tayin sonuçları mevcut olanlar arasında, venetoklaks+ rituksimab kolunda %72,5 (121/167) iken bendamustin + rituksimab kolunda %20 (26/128) MRD negatif bulunmuştur. ^d Kemik iliğinde MRD tayin sonuçları mevcut olanlar arasında, venetoklaks+rituksimab kolundakilerin %76,9'u (30/39) ve bendamustin+rituksimab kolundakilerin %6,7'si (2/30) MRD negatif bulunmuştur. ^e Genel sağkalım verileri henüz olgun değildir. | | | | |

Medyan tedaviye yanıt süresine, yaklaşık 23,8 aylık medyan takip süresince ulaşılamamıştır.

Şekil 2: MURANO çalışmasında genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (tedavi amaçlı popülasyon)



Alt grup analizlerinin sonuçları

Bendamustin + rituksimaba kıyasla venetoklaks + rituksimabın gözlemlenen PFS yararı, yaş (<65, ≥65 yaş ve <75, ≥75 yaş), daha önceki tedavi basamakları(1, >1), kitlesel (bulky) hastalık (<5cm, ≥5cm), 17p delesyonu, 11q delesyonu, TP53 mutasyonu, IgVH mutasyonu ve en son aldığı tedaviye direnç gösteren ve nüks gelişmişler de dahil olmak üzere, değerlendirilen bütün hasta alt gruplarında tutarlı bir şekilde gözlenmiştir (Şekil 3).

Şekil 3. MURANO çalışması altgruplarında Araştırmacı Değerlendirmesi PFS

| Alt grup | Toplam n | bendamustin + rituksimab (N=195) | | venetoklaks + rituksimab (N=194) | | Risk oranı | %95 Wald CI | venetoklaks + rituksimab daha iyi | bendamustin + rituksimab daha iyi |
|--|----------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | n | Ortanca (aylar) | n | Ortanca (aylar) | | | | |
| Tüm hastalar | 389 | 195 | 17,0 | 194 | NE | 0,17 | (0,12, 0,26) | | |
| Kromozom 17 p delesyonu (merkezi) | | | | | | | | | |
| Normal | 250 | 123 | 21,4 | 127 | NE | 0,19 | (0,12, 0,32) | | |
| Anormal | 92 | 46 | 15,4 | 46 | NE | 0,13 | (0,05, 0,29) | | |
| TP53 mutasyonu | | | | | | | | | |
| Mutasyonsuz | 277 | 133 | 21,2 | 144 | NE | 0,15 | (0,09, 0,25) | | |
| Mutasyonlu | 99 | 51 | 12,9 | 48 | NE | 0,19 | (0,10, 0,36) | | |
| 65 yaş grubu (yıl) | | | | | | | | | |
| < 65 | 186 | 89 | 15,4 | 97 | NE | 0,11 | (0,06, 0,21) | | |
| ≥ 65 | 203 | 106 | 21,7 | 97 | NE | 0,24 | (0,14, 0,41) | | |
| 75 yaş grubu (yıl) | | | | | | | | | |
| < 75 | 336 | 171 | 16,4 | 165 | NE | 0,17 | (0,11, 0,26) | | |
| ≥ 75 | 53 | 24 | 22,9 | 29 | NE | 0,23 | (0,08, 0,64) | | |
| Önceki rejimlerin sayısı | | | | | | | | | |
| 1 | 228 | 117 | 16,6 | 111 | NE | 0,14 | (0,08, 0,24) | | |
| > 1 | 161 | 78 | 17,0 | 83 | NE | 0,24 | (0,13, 0,42) | | |
| Kitleli hastalık (geniş çaplı lenf nodülleri) | | | | | | | | | |
| < 5 cm | 197 | 97 | 17,0 | 100 | NE | 0,13 | (0,07, 0,24) | | |
| ≥ 5 cm | 172 | 88 | 15,7 | 84 | NE | 0,24 | (0,14, 0,40) | | |
| Temel IgVH mutasyon durumu | | | | | | | | | |
| Mutasyonlu | 104 | 51 | 22,9 | 53 | NE | 0,11 | (0,04, 0,31) | | |
| Mutasyonsuz | 246 | 123 | 15,7 | 123 | NE | 0,16 | (0,10, 0,26) | | |
| Son alınan tedaviye dirençli veya nüks etmiş | | | | | | | | | |
| Dirençli hasta | 59 | 29 | 13,6 | 30 | NE | 0,32 | (0,15, 0,70) | | |
| Nükseden | 330 | 166 | 18,6 | 164 | NE | 0,14 | (0,09, 0,23) | | |

17p delesyon durumu merkezi laboratuvar test sonuçlarına dayanarak tespit edilmiştir. Katmanlandırılmamış risk oranı, logaritmik skalada X ekseninde gösterilmiştir. NE= Hesaplanabilir değildir.

17p delesyonu veya TP53 mutasyonu bulunan KLL hastalarının tedavisi için venetoklaks monoterapisi – çalışma M13-982

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'ü 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 ≥ 25x10⁹/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).

(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. İlave, bir güvenlilik uzatma kohort çalışmasına 51 hasta kaydedilmiştir. 158 hasta için daha sonra 10 Haziran 2016 veri kilit noktasında araştırmacı değerlendirmeli etkililik sonuçları sunulmuştur. Tedavideki 158 hasta için medyan zaman 17 aydı (aralık: 0 ile 34 ay).

Etkililik sonuçları aşağıda Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: 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 GA) | 79 (70,5, 86,6) | 77 (69,9, 83,5) |
| % CR + CRi | 7 | 18 |
| % nPR | 3 | 6 |
| % PR | 69 | 53 |
| DOR, ay, medyan (%95 GA) | NR | 27,5 (26,5, NR) |
| % PFS (%95 GA) 12- aylık tahmin 24-aylık tahmin | 72 (61,8, 79,8) NA | 77 (69,1, 82,6) 52 (43, 61) |
| PFS, ay, medyan (%95 GA) | 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. GA= 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= Kısmi 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 kısmi remisyon (PR) gösteren 158 hastanın 93’ünde değerlendirilmiştir. MRD negativite 0,0001’in altındaki sonuçla tanımlanmıştır (örnekdeki 10⁴ lökosit başına < 1 KLL hücresi). Hastaların yüzde yirmi yedisi (42/158) periferik kanda MRD negatif iken 16 hastanın kemik iliğinde MRD negatif idi.

Bir B hücresi reseptör inhibitörünün başarısız olduğu KLL hastalarının tedavisi için venetoklaks monoterapisi – çalışma M14-032

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 itibariyle (26 Temmuz 2017) 127 hasta kaydedilmiş ve VENCLYXTO tedavisi görmüştü. Bu hastaların 91’i daha önce ibrutinib tedavisi görmüştür (Kol A), 36’sı ise daha önce idelalisib tedavisi almıştır (Kol B). Hastaların medyan yaşı 66 idi (aralık: 28–85 yaş), %70’i

erkekti ve %92'si beyazdı. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 8,3 yıldır (aralık: 0,3 – 18,5 yıl; N=96). Kromozomal aberasyonlar 11q delesyonu (%34, 43/127), 17p delesyonu (%40, 50/126), *TP53* mutasyonu (%38, 26/68) ve mutasyona uğramamış IgVH (%78, -72/92) şeklindeydi. Başlangıç noktasında hastaların % 41'i bir veya daha fazla ≥ 5 cm'lik noda sahipti %31'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 15), idelalisible tedavi uygulanan hastalarda ise 3'tü (aralık: 1 ila 11). Toplamda hastaların %65'i daha önce nükleosit analogu, %86'sı rituksimab, %39'u diğer monoklonal antikolar, %72'si ise alkilleyici ajan (bendamustin alan %41 dahil) almıştır. Değerlendirme sırasında VENCLYXTO ile medyan tedavi süresi 14,3 aydır (aralık: 0,1 ila 31,4).

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

Tablo 7: 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=91) | Kol B (idelalisib tedavisi başarısız) (N=36) | Toplam (N=127) |
|--|---|--|------------------------------------|
| ORR, % (%95 GA) | 65 (54,1, 74,6) | 67 (49,0, 81,4) | 65 (56,4, 73,6) |
| CR + CRi, % | 10 | 11 | 10 |
| nPR, % | 3 | 0 | 2 |
| PR, % | 52 | 56 | 53 |
| PFS, % (%95 GA) 12 aylık tahmin 24 aylık tahmin | 75 (64,7, 83,2) 51 (36,3, 63,9) | 80 (63,1, 90,1) 61 (39,6, 77,4) | 77 (68,1, 83,4) 54 (41,8, 64,6) |
| PFS ay, medyan (% 95 GA) | 25 (19,2, NR) | NR (16,4, NR) | 25 (19,6, NR) |
| OS % (%95 GA) 12 aylık tahmin | 91 (82,8, 95,4) | 94,2 (78,6, 98,5) | 92 (85,6 95,6) |
| TTR, ay, medyan (aralık) | 2,5 (1,6-14,9) | 2,5 (1,6-8,1) | 2,5 (1,6-14,9) |
| 17 p delesyonu ve/veya <i>TP53</i> mutasyonu durumu ORR, (%95 GA) | | | |
| Evet | (n=28) 61 (45,4, 74,9) | (n=7) 58 (27,7, 84,8) | (n=35) 60 (46,6, 73,0) |
| Hayır | (n=31) 69 (53,4, 81,8) | (n=17) 71 (48,9, 87,4) | (n=48) 70 (57,3, 80,1) |
| GA = güven aralığı; CR = tam remisyon; CRi = tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyon, DOR= yanıt süresi, nPR = nodüler PR; NR= erişilmemiş, OR= genel yanıt oranı, OS= ortalama sağkalım, PR = kısmi remisyon, TTR= ilk cevaba kadar geçen süre. | | | |

Etkililik verileri bir IRC tarafından ilave şekilde incelenmiştir ve %70'lik bir birleşik ORR ortaya konmuştur (Kol A: %70; Kol B: %69). Bir hasta (ibrutinib başarısızlığı) tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ile tam remisyona ulaşmıştır. 17 p delesyonu ve/veya TP53 mutasyonu olan hastalarda ORR A Kol'unda %72 (33/46) (%95 GA: 56,5, 84,0), B Kol'unda %67 (8/12) (%95 GA: 34,9, 90,1) idi. 17p delesyonu ve/veya TP53 mutasyonu olmayan hastalarda ORR A Kol'unda %69 (31/45) (%95 GA:53,4, 81,8), B Kol'unda %71 (17/24) (%95 GA: 48,9, 87,4) idi.

Medyan takip ile yaklaşık olarak, A Kolu için 14,3 ayda ve B Kolu için 14,7 ayda medyan OS ve DOR'ye erişilemedi.

Hastaların yüzde yirmi beşinde (32/127) periferik kanda MRD negatiflik tespit edildi ve içlerinden 8 hasta aynı zamanda kemik iliğinde MRD negatif idi.

Yaşlı hastalar:

Daha önce KLL tedavisi almış olup rituksimab ile kombine venetoklaks alan 194 hastanın %50'si 65 yaş veya üstüdür.

M13-982 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 107 hastanın %57'si 65 yaş veya üstü idi.M14-032 çalışmasında etkililik için değerlendirilen 127 hastanın %58'i 65 yaş veya üstü idi.

3 adet açık etiketli monoterapi klinik çalışmasına katılıp güvenlilik açısından değerlendirilen 296 hastanın %57'si 65 yaş veya üstüdür.

Venetoklaks + rituksimab ile kombinasyon çalışmasında ve venetoklaks monoterapi çalışmasında 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 5 ila 8 saatte venetoklaksın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Venetoklaks kararlı durum EAA'sı 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_{maks} $2,1 \pm 1,1$ mcg/mL ve EAA_{24} $32,8 \pm 16,9$ 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. Venetoklaksın 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. Venetoklaksın 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. M27, *In vitro* plazmada tanımlanan Bcl-2'ye karşı venetoklakstan 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 (CrCl \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 hastalarinkine ile aynıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl<30 mL/dk) olan hastalar ya da 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 hastalardakine ile aynıdır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği, normal total bilirubin ve aspartat transaminaz (AST) > üst normal sınır veya total bilirubin > 1 ila 1,5 kat ULN (normal üst sınır), orta derecede karaciğer yetmezliği total bilirubin >1,5 ila 3 kat ULN ve şiddetli karaciğer yetmezliği total bilirubin >3 ULN olarak tanımlanmıştır.

Karaciğer yetmezliğine ilişkin özel bir çalışmada, 50 mg'lık tek bir venetoklaks dozunun alınmasını takiben, hafif (Child-Pugh A; n=6) veya orta dereceli (Child-Pugh B; n=6) karaciğer yetmezliği olan hastalarda venetoklaks C_{maks} ve EAA değerleri, karaciğer işlevi normal olan hastalardakine ile

benzer bulunmuştur. Şiddetli (Child-Pugh C; n=5) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde, ortalama venetoklaks C_{maks} değeri karaciğer işlevi normal olan hastalardaki ile benzerdir, ancak venetoklaks EAA değeri, karaciğer işlevi normal olan hastalarda elde edilen venetoklaks EAA değerinden ortalama 2,7 kat daha yüksektir (aralık: değişiklik yok – 5 kat daha yüksek) (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 gözlemlenen toksisiteler lenfositler ve kırmızı kan hücre kitlesinde doza bağlı azalmalardır. Her iki etki de, venetoklaks dozunun kesilmesinden sonra, tedaviden sonraki 18 haftada ortaya çıkan lenfositlerin geri kazanılmasıyla 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/genotoksisite

Venetoklaks ile karinogenesis çalışmaları yürütülmemiştir.

Venetoklaks bakteriyel mutajenisite testinde, *in vitro* kromozomal aberasyon testinde ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik değildi. M27 metaboliti bakteriyel mutajenisite ve kromozomal aberasyon testlerinde genotoksisite 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 toksisite çalışmalarında insan EAA 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 EAA maruziyetinin 1,1 katı maruziyetlerde, embriyo-fötal gelişim çalışmalarında, farelerde venetoklaks artmış post-implantasyon kaybı ve azalmış fötal vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Venetoklaks, tavşanlarda maternal toksisiteye yol açmıştır ancak önerilen dozda insan EAA maruziyetinin 0,1 katı maruziyette fetal toksisite meydana gelmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kopovidon, K değeri 28

Kolloidal susuz silika (E551)

Polisorbat 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 ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C-altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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 Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”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

28.11.2019