

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane
Venclyxto 50 mg tabletki powlekane
Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg wenetoklaksu.

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg wenetoklaksu.

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg wenetoklaksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Venclyxto 10 mg tabletki powlekana

Bładożółta, okrągła tabletki obustronnie wypukła, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

Venclyxto 50 mg tabletki powlekana

Beżowa tabletki o podłużnym kształcie, obustronnie wypukła, o długości 14 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

Venclyxto 100 mg tabletki powlekana

Bładożółta tabletki o podłużnym kształcie, obustronnie wypukła, o długości 17,2 mm i szerokości 9,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „V” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) (patrz punkt 5.1).

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub
- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji *TP53*, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Schemat miareczkowania dawki

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, jak to pokazano w Tabeli 1.

Tabela 1: Schemat zwiększania dawki

Tydzień	Dawka dobowa wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. *debulking*) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*).

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem

Wenetoklaks podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii.

Należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli.

Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz Tabela 1) w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu łącznie.

Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu.

Dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem po zakończeniu miareczkowania dawki

Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę (szczegółowe informacje o schemacie leczenia skojarzonego, patrz punkt 5.1).

Należy rozpocząć podawanie rytuksymabu, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni.

Wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu (patrz punkt 5.1).

Dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki

Zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów, $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ (ang. *absolute lymphocyte count*)], ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. Zaburzenia czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) < 80 ml/min] dodatkowo zwiększają ryzyko. Ryzyko może się zmniejszać wraz ze zmniejszaniem się masy guza podczas leczenia wenetoklaksem (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem, u wszystkich pacjentów należy dokonać oceny masy guza, w tym badań obrazowych (np. tomografia komputerowa). Należy wykonać badania biochemiczne krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) i dokonać korekty występujących już nieprawidłowości. Należy zastosować wymienione poniżej działania profilaktyczne. Działania należy zintensyfikować, gdy zwiększa się ogólne ryzyko.

Nawodnienie

Pacjentów należy odpowiednio nawodnić w fazie miareczkowania dawki, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia TLS. Pacjentów należy poinformować, aby codziennie pili dużą ilość wody, zaczynając 2 dni przed fazą miareczkowania dawki i przez cały okres jej trwania. Przede wszystkim pacjentów należy poinformować, aby wypijali 1,5 do 2,0 litrów wody na dobę, 2 dni przed rozpoczęciem leczenia i w dniach przyjmowania dawki inicjującej i po każdym kolejnym zwiększaniu dawki. Płyny należy podawać dożylnie, jeśli to wskazane po uwzględnieniu ogólnego ryzyka TLS lub u osób, które nie są w stanie utrzymać odpowiedniego poziomu nawodnienia drogą doustną.

Leki przeciw hiperurykემii

Leki przeciw hiperurykემii należy podawać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem pacjentom z wysokim stężeniem kwasu moczowego lub ryzykiem wystąpienia TLS i można kontynuować ich stosowanie przez całą fazę miareczkowania dawki.

Badania laboratoryjne

Przed podaniem dawki. U wszystkich pacjentów przed podaniem pierwszej dawki należy wykonać badania biochemiczne krwi w celu oceny czynności nerek i dokonać korekty występujących już nieprawidłowości. Badania biochemiczne krwi należy powtarzać przed każdym kolejnym zwiększeniem dawki w fazie miareczkowania.

Po podaniu dawki. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia TLS, badania biochemiczne krwi należy wykonać po 6 do 8 godzinach oraz po 24 godzinach od podania pierwszej dawki wenetoklaksu. Należy natychmiast wyrównać zaburzenia elektrolitowe. Nie należy podawać następnej dawki wenetoklaksu do czasu oceny wyników badań biochemicznych krwi po 24 godzinach. Ten sam

schemat monitorowania należy zastosować, gdy rozpoczyna się podawanie dawki 50 mg i następnie u pacjentów, u których nadal występuje ryzyko po każdym kolejnym zwiększaniu dawki.

Hospitalizacja

Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczna hospitalizacja w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin (patrz punkt 4.8). Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza

Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany w badaniach biochemicznych krwi wskazujące na TLS, kolejnego dnia należy wstrzymać podanie dawki wenetoklaksu. Jeśli zmiany ustąpią w ciągu 24 do 48 godzin od podania ostatniej dawki, można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. Jeśli objawy kliniczne TLS lub zmiany w badaniach biochemicznych krwi ustąpią później niż po 48 godzinach, leczenie należy wznowić podając zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 2). Wznawiając leczenie po przerwie z powodu TLS należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi zapobiegania TLS (patrz „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza”, powyżej).

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia innych działań toksycznych

Leczenie produktem Venclyxto należy wstrzymać w każdym przypadku toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4., neutropenii stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką lub toksyczności hematologicznej stopnia 4., z wyjątkiem limfopenii. Po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego (regeneracja), można wznowić leczenie wenetoklaksem w tej samej dawce. W przypadku nawrotu toksyczności i ewentualnego następnego jej wystąpienia, wznawiając leczenie wenetoklaksem, po ustąpieniu toksyczności należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zmniejszenia dawki z Tabeli 2. Lekarz może podjąć decyzję o większej redukcji dawki. U pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki do poniżej 100 mg przez ponad 2 tygodnie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia wenetoklaksem.

Tabela 2: Modyfikacja dawki z powodu TLS i innego rodzaju toksyczności

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznawiająca leczenie (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Przed zwiększeniem dawki podawanie zmodyfikowanej dawki należy kontynuować przez jeden tydzień.	

U pacjentów, u których przerwa w podawaniu leku trwała dłużej niż 1 tydzień w ciągu pierwszych 5 tygodni miareczkowania dawki lub dłużej niż 2 tygodnie po zakończeniu fazy miareczkowania dawki należy powtórnie ocenić ryzyko TLS, aby ustalić czy konieczne jest wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki (np. na wszystkich lub niektórych poziomach dobierania dawki, patrz Tabela 2).

Modyfikacja dawki do stosowania z inhibitorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki oraz innych działań toksycznych (patrz punkt 4.5).

Rozpoczęcie leczenia i faza miareczkowania dawki

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi inhibitorami CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Należy rozważyć stosowanie innych leków. Jeśli konieczne jest stosowanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, dawkę początkową i miareczkowane dawki wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 50%. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Po zakończeniu fazy miareczkowania dawki

U pacjentów, którzy przyjmują ustaloną dawkę dobową produktu Venclxyto, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o 50%, jeśli jest stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i o 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki wenetoklaksu, jeśli od czasu, w którym jest zwykle przyjmowana upłynęło mniej niż 8 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i wznowić przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min i < 90 ml/min) (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) może być konieczna bardziej intensywna profilaktyka i monitorowanie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza”, powyżej). Nie określono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) lub pacjentów dializowanych, ani nie ustalono dawki zalecanej u tych pacjentów. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wenetoklaks należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności z powodu zwiększonego ryzyka TLS (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy dokładnie obserwować pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o co najmniej 50% przez cały okres leczenia (patrz punkt 5.2). Należy starannie obserwować tych pacjentów czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wenetoklaksu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności (patrz punkt 5.2). Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połknięciem.

W trakcie fazy miareczkowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych.

Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u pacjentów z PBL z dużą masą guza, gdy leczono ich wenetoklaksem (patrz punkt 4.8).

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazy miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów, $ALC \geq 25 \times 10^9/l$] ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. Zaburzenie czynności nerek ($CrCl < 80$ ml/min) dodatkowo zwiększa to ryzyko. Należy ocenić, czy u pacjentów nie występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykემii. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie. Jeśli to konieczne należy przerwać podawanie leku (patrz punkt 4.2). W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylnie, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Należy postępować zgodnie z instrukcjami w części „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza” (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.3). Również inhibitory P-gp lub BCRP mogą zwiększać ekspozycję na wenetoklaks (patrz punkt 4.5).

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii (patrz punkt 4.8) była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.8). Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe i czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki, stosownie do przypadku (patrz punkt 4.2).

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wenetoklaks jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A.

Leki, które mogą zmieniać stężenia wenetoklaksu w osoczu

Inhibitory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu 400 mg ketokonazolu raz na dobę, silnego inhibitora CYP3A, P-gp i BCRP przez 7 dni, 11 uprzednio leczonym pacjentom z NHL zwiększyło C_{max} wenetoklaksu 2,3-krotnie oraz AUC_{∞} - 6,4-krotnie. Podawanie w skojarzeniu 50 mg rytonawiru raz na dobę, silnego inhibitora CYP3A i P-gp przez 14 dni, 6 zdrowym uczestnikom badania, zwiększyło C_{max} wenetoklaksu 2,4-krotnie oraz AUC 7,9-krotnie. Przewiduje się, że podawanie wenetoklaksu w skojarzeniu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększy AUC wenetoklaksu średnio 5,8- do 7,8-krotnie.

W czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia TLS, stosowanie wenetoklaksu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, rytonawirem) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. z cyprofloksacyną, diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem, werapamilem). Należy rozważyć stosowanie innych leków. Jeśli konieczne jest stosowanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy o co najmniej 50% zmniejszyć dawkę początkową wenetoklaksu i kolejne dawki w fazie miareczkowania (patrz punkt 4.2). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS.

U pacjentów, którzy zakończyli fazę miareczkowania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o 50%, jeśli jest stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i o 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce, jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów, ponieważ zawierają one inhibitory CYP3A.

Inhibitory P-gp i BCRP

Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP. Podanie w skojarzeniu pojedynczej dawki 600 mg ryfampiny, inhibitora P-gp, 11 zdrowym uczestnikom badania zwiększyło C_{max} wenetoklaksu o 106% i AUC_{∞} o 78%. Należy unikać podawania wenetoklaksu jednocześnie z inhibitorami P-gp i BCRP w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Jeśli konieczne jest zastosowanie inhibitora P-gp i BCRP, należy dokładnie kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności (patrz punkt 4.4).

Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu 600 mg ryfampiny raz na dobę, silnego induktora CYP3A, przez 13 dni 10 zdrowym uczestnikom badania zmniejszyło C_{max} wenetoklaksu o 42% i AUC_{∞} o 71%. Należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampina) lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina). Należy rozważyć zastosowanie innych leków w mniejszym stopniu indukujących CYP3A. Preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny są przeciwwskazane podczas leczenia wenetoklaksem, ponieważ może to zmniejszać jego skuteczność (patrz punkt 4.3).

Azytromycyna

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym na 12 zdrowych uczestnikach, skojarzone podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w pierwszym dniu, a następnie azytromycyny w dawce 250 mg raz na dobę przez 4 dni zmniejszyło C_{max} wenetoklaksu o 25%, a AUC_{∞} o 35%. Podczas krótkotrwałego stosowania azytromycyny podawanej jednocześnie z wenetoklaksem, dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂, leki zobojętniające sok żołądkowy) nie wpływają na biodostępność wenetoklaksu.

Sekwestranty kwasu żółciowego

Nie zaleca się podawania sekwestrantów kwasów żółciowych w skojarzeniu z wenetoklaksem, ponieważ może to zmniejszać wchłanianie wenetoklaksu. Jeśli sekwestrant kwasów żółciowych ma być podawany w skojarzeniu z wenetoklaksem, należy postępować zgodnie z ChPL sekwestranta kwasów żółciowych, aby zmniejszyć ryzyko interakcji, a wenetoklaks należy podawać po upływie co najmniej 4-6 godzin od przyjęcia sekwestranta kwasów żółciowych.

Leki, których stężenia w osoczu może zmieniać wenetoklaks

Warfaryna

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u trzech zdrowych ochotników, podanie wenetoklaksu w pojedynczej dawce 400 mg z warfaryną w dawce 5 mg spowodowało zwiększenie o 18% do 28% C_{max} i AUC_{∞} R-warfaryny i S-warfaryny. Ponieważ wenetoklaksu nie podawano do osiągnięcia stanu stacjonarnego, u pacjentów otrzymujących warfarynę zaleca się dokładne kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR).

Substraty P-gp, BCRP i OATP1B1

Wenetoklaks jest inhibitorem P-gp, BCRP i OATP1B1 *in vitro*. W badaniu interakcji leków, podanie wenetoklaksu w pojedynczej dawce 100 mg z 0,5 mg digoksyny, substratu P-gp, spowodowało zwiększenie o 35% C_{max} digoksyny i zwiększenie o 9% AUC_{∞} digoksyny. Należy unikać podawania substratów P-gp lub BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny, dabigatranu, ewerolimusu i syrolimusu) w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Jeśli konieczne jest zastosowanie substratu P-gp lub BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym, należy go stosować z zachowaniem ostrożności. W przypadku podawanych doustnie substratów P-gp lub BCRP, wrażliwych na hamowanie w przewodzie pokarmowym (np. eteksylan dabigatranu), należy zachować możliwie największy odstęp czasu od podania wenetoklaksu, aby ograniczyć do minimum możliwość interakcji.

Jeśli lek z grupy statyn (substrat OATP) stosowany jest jednocześnie z wenetoklaksem, zaleca się dokładne monitorowanie toksyczności związanej ze stosowaniem statyn.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Venclxyto i przez okres co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy wenetoklaks może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę barierową.

Ciąża

Na podstawie badań działania toksycznego na zarodek i płód u zwierząt (patrz punkt 5.3) stwierdzono, że wenetoklaks może uszkadzać płód, kiedy zostanie podany kobietom w ciąży.

Brak odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych danych o stosowaniu wenetoklaksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania wenetoklaksu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wenetoklaks lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka u karmionego piersią dziecka.

Podczas leczenia produktem Venclxyto należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu wenetoklaksu na płodność u ludzi. Na podstawie działania toksycznego na jądra u psów przy istotnym klinicznie narażeniu stwierdzono, że leczenie wenetoklaksem może upośledzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia, u niektórych pacjentów płci męskiej można rozważyć przekazanie informacji o możliwości przechowania nasienia w banku spermy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Venclyxto nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących wenetoklaks informowano o uczuciu zmęczenia i należy to uwzględnić oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizę bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniach leczenia skojarzonego z obinutuzumabem lub rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Venclyxto, w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii, przedstawiono w Tabeli 3. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych

danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem.

Układ/narząd	Częstość występowania (wszystkie stopnie) ^a	Działania niepożądane	Stopień $\geq 3^a$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc Zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często	Posocznica Zakażenie dróg moczowych	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia	Neutropenia Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna	Gorączka neutropeniczna Limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia	
	Często	Zespół rozpadu guza Hiperurykemia	Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipokalcemia Hiperurykemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Nudności Zaparcia	
	Często		Biegunka Wymioty Nudności
	Niezbyt często		Zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	
	Często		Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

^a Zgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).

Zaprzestanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 16% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem, odpowiednio w badaniach CLL14 i MURANO. W badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii, 11% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 21% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i obinutuzumabem w badaniu CLL14, u 15% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i rytuksymabem w badaniu MURANO i u 14% pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w monoterapii.

Czasowe przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 74% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i obinutuzumabem w badaniu CLL14 oraz u 71% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i rytuksymabem w badaniu MURANO; najczęstszym działaniem niepożądanim, które doprowadziło do czasowego przerwania dawkowania wenetoklaksu była neutropenia (41% i 43%, odpowiednio w badaniach CLL14 i MURANO). W badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii czasowe przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 40% pacjentów; najczęstszym działaniem niepożądanim, prowadzącym do czasowego przerwania dawkowania była neutropenia (5%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. W początkowych badaniach I fazy w celu ustalenia dawki, z krótszą (2 do 3 tygodni) fazą miareczkowania i większą dawką początkową, odsetek występowania TLS wynosił 13% (10/77; 5 przypadków TLS wykrytego laboratoryjnie; 5 przypadków klinicznego TLS), w tym dwa zgony i trzy przypadki ostrej niewydolności nerek, jeden przypadek wymagający dializowania.

Ryzyko wystąpienia TLS zmniejszyło się po zmianie schematu dawkowania i modyfikacji obejmującej postępowanie profilaktyczne i monitorowanie. W badaniach klinicznych wenetoklaksu, pacjentów z mierzalnym węzłem chłonny ≥ 10 cm lub z ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ i mierzalnym węzłem chłonny ≥ 5 cm hospitalizowano, aby umożliwić bardziej intensywne nawadnianie i monitorowanie w pierwszym dniu podawania dawki 20 mg i 50 mg w fazie miareczkowania (patrz punkt 4.2).

U 168 pacjentów z PBL rozpoczynających leczenie od dawki dobowej 20 mg, zwiększanej przez okres 5 tygodni do dawki dobowej 400 mg w badaniach M13-982 i M14-032, odsetek występowania TLS wynosił 2%. Wszystkie przypadki TLS były wykryte laboratoryjnie (nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spełniające ≥ 2 z następujących kryteriów występujących w odstępach do 24 godzin po sobie: potas >6 mmol/l, kwas moczowy >476 $\mu\text{mol/l}$, wapń $<1,75$ mmol/l lub fosfor $>1,5$ mmol/l lub zgłoszone jako zdarzenie TLS) i wystąpiły u pacjentów z węzłem chłonny (węzłami) ≥ 5 cm lub ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. U pacjentów tych nie zaobserwowano TLS z takimi następstwami klinicznymi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon i (lub) drgawki. U wszystkich pacjentów CrCl wynosił ≥ 50 ml/min.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wynosił 3% (6/194) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole wprowadzono poprawki uwzględniające aktualne postępowanie profilaktyczne i monitorowanie TLS opisane w części Dawkowanie (patrz punkt 4.2). We wszystkich przypadkach TLS wystąpił w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu i ustąpił w ciągu dwóch dni. Wszystkich sześciu pacjentów zakończyło fazę miareczkowania dawki i osiągnęło zalecaną dawkę dobową 400 mg wenetoklaksu. Klinicznego TLS nie zaobserwowano u pacjentów, u których zastosowano aktualny schemat miareczkowania dawki trwający 5 tygodni, profilaktykę TLS i monitorowanie pacjentów (patrz punkt 4.2). Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 będących cechami TLS to hiperkaliemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (CLL14) odsetek występowania TLS wynosił 1,4% (3/212) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem. We wszystkich trzech przypadkach objawy TLS ustąpiły i nie doszło do wycofania pacjentów z badania. W dwóch przypadkach opóźniono podanie obinutuzumabu z powodu wystąpienia TLS.

Neutropenia i zakażenia

Neutropenia stanowi zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wenetoklaksem. W badaniu CLL14 neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 58% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab. U 41% pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem nastąpiło czasowe przerwanie dawkowania, a u 2% pacjentów zaprzestano leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 25% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 28% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 22 dni (zakres: 2 do 363 dni). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 6% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 u 19% i ciężkie zakażenia u 19% pacjentów. Zgony z powodu zakażenia wystąpiły u 1,9% pacjentów pozostających w leczeniu i 1,9% pacjentów po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu MURANO neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 61% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + rytuksymab. U 43% pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem nastąpiło czasowe przerwanie dawkowania, a 3% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 32% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 26% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 712 dni). W związku ze stosowaniem leczenia wenetoklaksem z rytuksymabem gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 4% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 . u 18% i ciężkie zakażenia u 21% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum dla wenetoklaksu. Pacjenci, u których doszło do przedawkowania powinni być dokładnie monitorowani i należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W fazie miareczkowania dawki, należy przerwać leczenie i dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS (gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, splątanie, duszność, drgawki, nieregularny rytm pracy serca, ciemny lub mętny mocz, nietypowe zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, ból i powiększenie obwodu brzucha) oraz inne działania toksyczne (patrz punkt 4.2). Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji wenetoklaksu oraz duży stopień wiązania z białkami, nie należy oczekiwać, aby można było istotnie usunąć wenetoklaks z organizmu stosując dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52

Mechanizm działania

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. *mitochondrial outer membrane permeabilization*, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Wpływ wielokrotnych dawek wenetoklaksu do 1200 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu z jednym ramieniem u 176 pacjentów. Wenetoklaks nie miał wpływu na odstęp QTc i nie było związku między ekspozycją na wenetoklaks i zmianą w odstępie QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL – badanie BO25323 (CLL14)

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu z obinutuzumabem w porównaniu do obinutuzumabu z chlorambucylem u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i współistniejącymi chorobami [łączna wartość punktowa >6 w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi) lub klirens kreatyniny (CrCl) <70 ml/min]. U pacjentów uczestniczących w badaniu oceniano ryzyko wystąpienia TLS oraz stosowano profilaktykę obowiązkującą przed podawaniem obinutuzumabu. Wszyscy pacjenci otrzymywali obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, następnie dawkę 900 mg, którą można było podać w dniu 1. lub dniu 2., a następnie dawki 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu, przez łącznie 6 cykli. W dniu 22. pierwszego cyklu, pacjenci w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab rozpoczynali 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu, który kontynuowali do dnia 28. drugiego cyklu łącznie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, pacjenci kontynuowali przyjmowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę od 1. dnia trzeciego cyklu do ostatniego dnia dwunastego cyklu. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci losowo przydzieleni do ramienia obinutuzumab + chlorambucyl otrzymywali doustnie 0,5 mg/kg mc. chlorambucylu w 1. dniu i 15. dniu cykli 1. – 12. Po zakończeniu leczenia pacjenci pozostawali w obserwacji w celu oceny progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia.

Wyjściowe dane demograficzne i cechy charakterystyczne choroby były podobne w obu ramionach. Mediana wieku wynosiła 72 lata (zakres: 41 do 89 lat), 89% było rasy białej, a mężczyźni stanowili 67%; 36% i 43% było odpowiednio w stadium B i C wg klasyfikacji Bineta. Mediana łącznej wartości punktowej w skali CIRS wynosiła 8,0 (zakres: 0 do 28), a 58% pacjentów miało CrCl <70 ml/min. Delecję w obszarze 17p wykryto u 8% pacjentów, mutację *TP53* u 10%, delecję w obszarze 11q u 19%, a niezmutowany gen *IgVH* u 57%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 28 miesięcy (zakres: 0 do 36 miesięcy).

Wyjściowo, mediana liczby limfocytów wynosiła 55×10^9 komórek/l w obydwu ramionach badania. W 15. dniu pierwszego cyklu mediana liczby limfocytów zmniejszyła się do $1,03 \times 10^9$ komórek/l (zakres: 0,2 do $43,4 \times 10^9$ komórek/l) w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl oraz $1,27 \times 10^9$ komórek/l (zakres: 0,2 do $83,7 \times 10^9$ komórek/l) w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniali badacze oraz niezależna komisja weryfikacyjna (ang. *Independent Review Committee*, IRC) stosując wytyczne International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) uaktualnione przez wytyczne National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008).

Wyniki skuteczności dla ocenianego przez badacza PFS w czasie pierwotnej analizy (data graniczna dla zbierania danych 17 sierpnia 2018 r.) przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Oceniany przez badacza czas przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL w badaniu klinicznym CLL14 (analiza pierwotna).

	Wenetoklaks + obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + chlorambucyl (N = 216)
Liczba zdarzeń (%)	30 (14)	77 (36)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	NR
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,35 (0,23, 0,53)	
Wartość P ^a	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	94,6 (91,5, 97,7)	92,2 (88,4, 95,8)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	88,2 (83,7, 95,1)	64,1 (57,4, 70,8)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto ^a Wartość P (test stratyfikowany)		

W czasie uaktualnionej analizy skuteczności (data graniczna dla zbierania danych 23 sierpnia 2019 r. oraz mediana okresu obserwacji wynosząca 40 miesięcy), mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab i wynosiła 35,6 miesięcy [95% CI: 33,7, 40,7] w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl przy współczynniku ryzyka (HR) wynoszącym 0,31 [95% CI: 0,22, 0,44]. Po 36 miesiącach estymacja PFS w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab wynosiła 81,9% [95% CI: 76,5, 87,3], a w ramieniu obinutuzumab + chlorambucyl 49,5% [95% CI: 42,4, 56,6]. Uaktualniona krzywa Kaplana-Meiera obrazująca PFS przedstawiona jest na Rycinie 1.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca oceniany przez badacza czas przeżycia wolnego od progresji choroby (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu CLL14 z okresem obserwacji wynoszącym 40 miesięcy

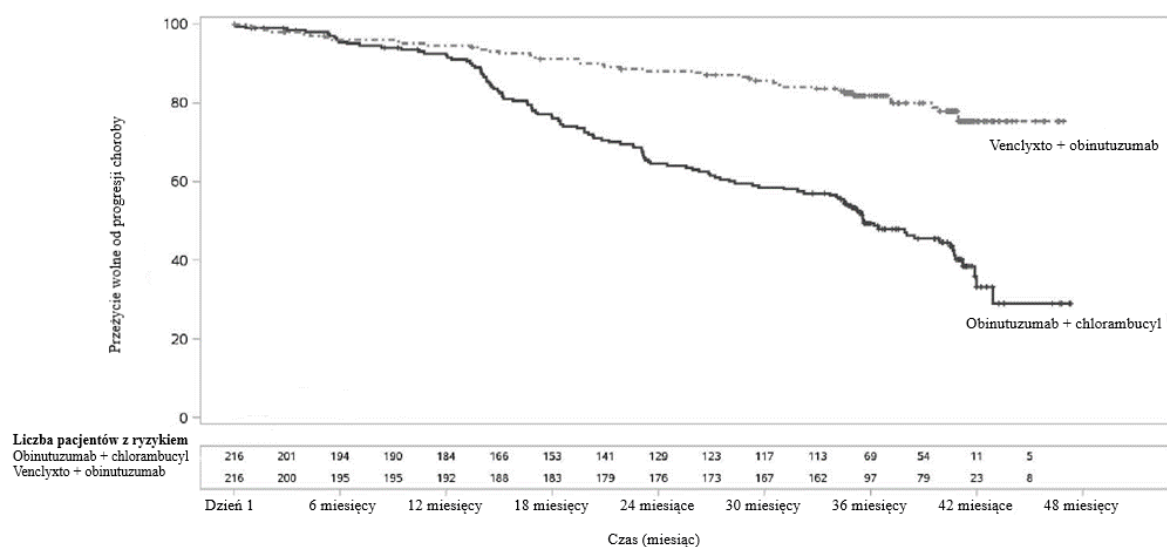


Tabela 5. Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w badaniu klinicznym CLL14 (analiza pierwotna)

Punkt końcowy	Wenetoklaks + obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + chlorambucyl (N = 216)
PFS w ocenie IRC		
Liczba zdarzeń (%)	29 (13)	79 (37)
Mediana, miesiące	NR	NR
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,33 (0,22, 0,51)	
Wartość P ^a	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	94,6 (91,5, 97,7)	91,1 (87,3, 95,1)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	88,6 (84,2, 93)	63,7 (57, 70,4)
Odsetek odpowiedzi na leczenie		
ORR ^b , % (95% CI)	85 (79,2, 89,2)	71 (64,8, 77,2)
CR+CRi ^b , (%)	50	23
Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD ^c po zakończeniu leczenia		
W krwi obwodowej, % (95% CI)	76 (69,17, 81,05)	35 (28,83, 41,95)
Wartość P	<0,0001	
W szpiku kostnym ^d , % (95% CI)	57 (50,05, 63,64)	17 (12,36, 22,83)
Wartość P	<0,0001	
CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; IRC (ang. <i>independent review committee</i>) = niezależna komisja weryfikacyjna; MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>) = minimalna choroba resztkowa; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi (CR + CRi + PR). ^a Wartość P (test stratyfikowany). ^b Wartości P oparte na teście Cochran-Mantel-Haenszela; P=0,0007 dla ORR; P<0,0001 dla CR+CRi.		

^cMinimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*, ASO-PCR). Wartość graniczna dla ujemnego wyniku badania wynosiła <1 komórka PBL na 10⁴ leukocytów.

^dZgodnie z protokołem, obecność MRD w szpiku kostnym należało oceniać wyłącznie u pacjentów odpowiadających na leczenie (CR/CRi i PR).

Korzyści wyrażające się PFS związane ze stosowaniem wenetoklaksu z obinutuzumabem w porównaniu do obinutuzumabu z chlorambucylem obserwowano w następujących podgrupach: płeć; wiek; stadium choroby wg klasyfikacji Bineta w czasie badania przesiewowego; ocena CrCl; del(17p)/mutacja *TP53*; status mutacji genu *IgVH*.

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii – badanie GO28667 (MURANO)

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Venclyxto z rytuksymabem w porównaniu do schematu BR u pacjentów z uprzednio leczoną PBL. Pacjenci w ramieniu Venclyxto z rytuksymabem zakończyli stosowanie schematu miareczkowania dawki produktu Venclyxto przez 5 tygodni i następnie otrzymywali 400 mg raz na dobę przez 24 miesiące od 1. dnia pierwszego cyklu przyjmowania rytuksymabu, gdy nie stwierdzano progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Po schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni rozpoczęto podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m² w cyklach drugim do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci, którym losowo przydzielono schemat BR otrzymywali bendamustynę w dawce 70 mg/m² 1. i 2. dnia przez 6 cykli oraz rytuksymab jak opisano powyżej.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 22 do 85); mężczyźni stanowili 74% i 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,7 lat (zakres: 0,3 do 29,5). Mediana stosowanych wcześniej linii leczenia wynosiła 1 (zakres: 1 do 5). Były to leki alkilujące (94%), przeciwciała anti-CD20 (77%), inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (2%) i uprzednio stosowane analogi puryn (81%, w tym FCR 55%). Wyjściowo, 46,6% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 67,6% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delecję w obszarze 17p wykryto u 26,9% pacjentów, mutacje *TP53* u 26,3%, delecję w obszarze 11q u 36,5%, niezmutowany gen *IgVH* u 68,3%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 23,8 miesięcy (zakres: 0,0 do 37,4 miesięcy).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniali badacze stosując wytyczne International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) zaktualizowane przez National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008).

Wyniki skuteczności dla PFS w czasie zaplanowanej pierwotnej analizy (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2017) przedstawiono w Tabeli 6.

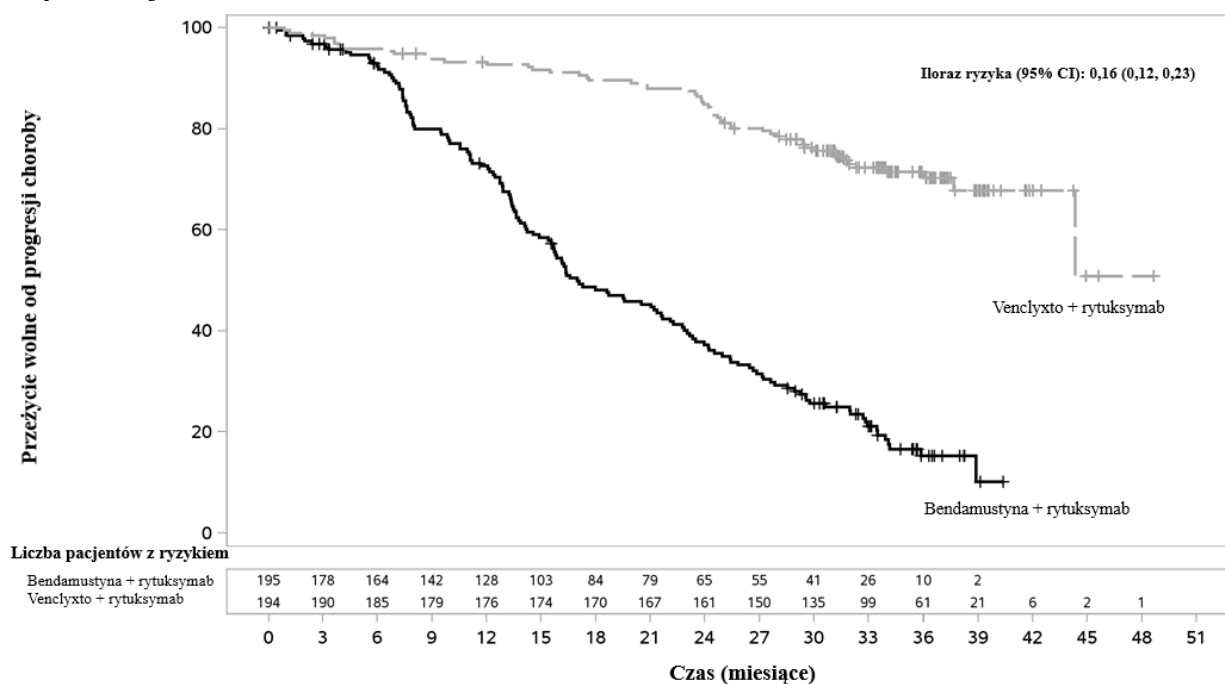
Tabela 6. Oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z uprzednio leczoną PBL w badaniu klinicznym MURANO

	Wenetoklaks + rytuksymab N = 194	Bendamustyna + rytuksymab N = 195
Liczba zdarzeń (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progresja choroby	21	98
Zgony	11	16
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	17,0 (15,5, 21,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,17 (0,11, 0,25)	
Wartość P ^a	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	92,7 (89,1, 96,4)	72,5 (65,9, 79,1)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	84,9 (79,1, 90,6)	36,3 (28,5, 44,0)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto		
^a Wartość P (test stratyfikowany)		

W uaktualnionej analizie skuteczności, gdy wszyscy pacjenci nie byli już leczeni (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2018 r. i mediana czasu obserwacji 36 miesięcy), w estymacji po 36 miesiącach PFS uzyskano u 71,4% [95% CI: 64,8, 78,1] w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz u 15,2% [95% CI: 9,1, 21] w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza PFS uzyskane w uaktualnionej analizie skuteczności przedstawiono na Rycinie 2

Ogółem 130 pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem zakończyło trwające 2 lata leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby. Z tych 130 pacjentów, 92 pacjentów odbyło wizytę kontrolną 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Szacowany odsetek PFS 6 miesięcy po leczeniu wyniósł 92%.

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu MURANO (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2018 r.)



Wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla celów zaplanowanej analizy pierwotnej (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2017 r.) zostały również ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC) i wykazano statystycznie istotne zmniejszenie o 81% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem (iloraz ryzyka: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28]; $P < 0,0001$). Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w zaplanowanej analizie pierwotnej przedstawiono w Tabeli 7 oraz Rycinie 3 i Rycinie 4.

Tabela 7. Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w badaniu klinicznym MURANO

Punkt końcowy	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Wenetoklaks + rytuksymab N = 194	Bendamustyna + rytuksymab N = 195	Wenetoklaks + rytuksymab N = 194	Bendamustyna + rytuksymab N = 195
Odsetek odpowiedzi na leczenie				
ORR, % (95% CI)	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
Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD po zakończeniu leczenia skojarzonego ^b				
W krwi obwodowej, % (95% CI) ^c	62,4 (55,2, 69,2)	13,3 (8,9, 18,9)	NA	NA
W szpiku kostnym, % (95% CI) ^d	15,5 (10,7, 21,3)	1,0 (0,1, 3,7)	NA	NA
Całkowite przeżycie^e				
Liczba zdarzeń (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,48 (0,25, 0,90)			
Czas do następnej terapii przeciwbiałaczkowej				
Liczba zdarzeń (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	26,4	NA	NA
Iloraz ryzyka	0,19 (0,12, 0,31)		NA	
<p>CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; IRC (ang. <i>independent review committee</i>) = niezależna komisja weryfikacyjna; MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>) = minimalna choroba resztkowa; nPR (ang. <i>nodular partial remission</i>) = częściowa remisja w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych; NA (ang. <i>not available</i>) = niedostępne; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi (CR + CRi + nPR + PR); PR (ang. <i>partial remission</i>) = częściowa remisja.</p> <p>^a Rozbieżność w odsetku CR między oceną IRC i oceną badacza wynikała z interpretacji resztkowej adenopatii na skanach TK. Osiemnaścioro pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i 3 pacjentów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem miało ujemny wynik badania szpiku kostnego i węzły chłonne <2 cm.</p>				

^b Minimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*, ASO-PCR) oraz (lub) techniką cytometrii przepływowej. Wartość graniczna dla ujemnego wyniku badania wynosiła jedna komórka PBL na 10^4 leukocytów.

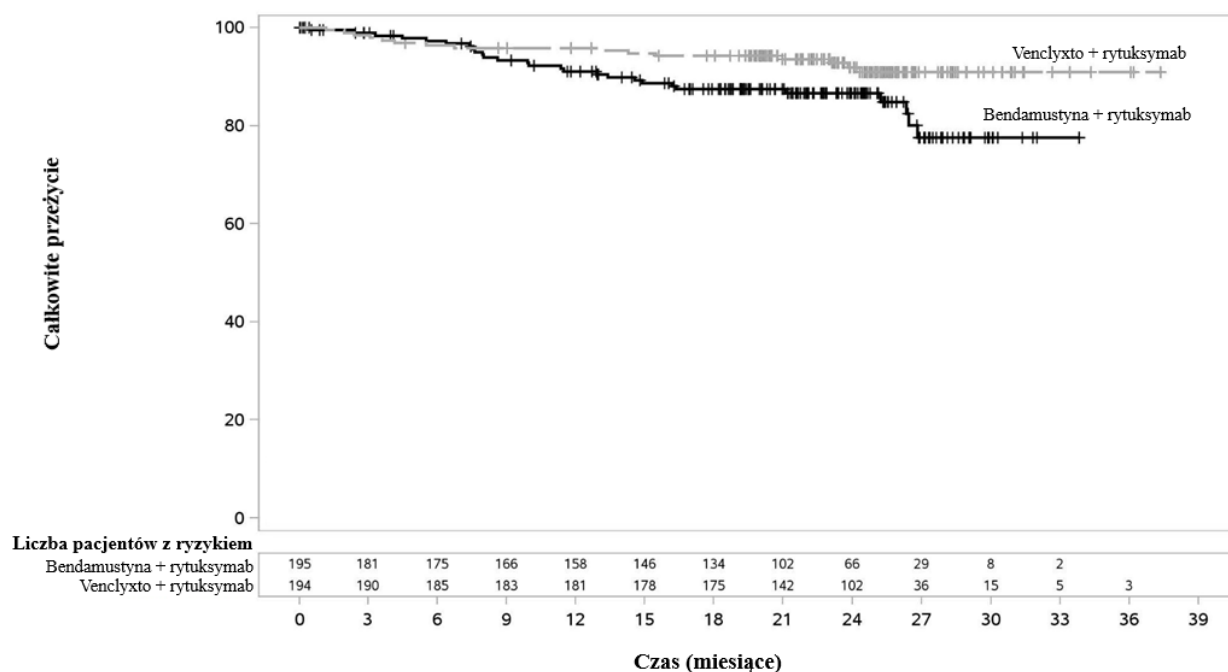
^c Spośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MRD w krwi obwodowej, ujemny wynik badania na obecność MRD stwierdzono u 72,5% (121/167) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 20% (26/128) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

^d Spośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MRD w szpiku kostnym, ujemny wynik badania na obecność MRD stwierdzono u 76,9% (30/39) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 6,7% (2/30) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

^e Dane dotyczące całkowitego przeżycia nie są jeszcze w pełni gotowe.

Nie osiągnięto mediany DOR (ang. *duration of response*, czas utrzymywania się odpowiedzi), gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 23,8 miesiący.

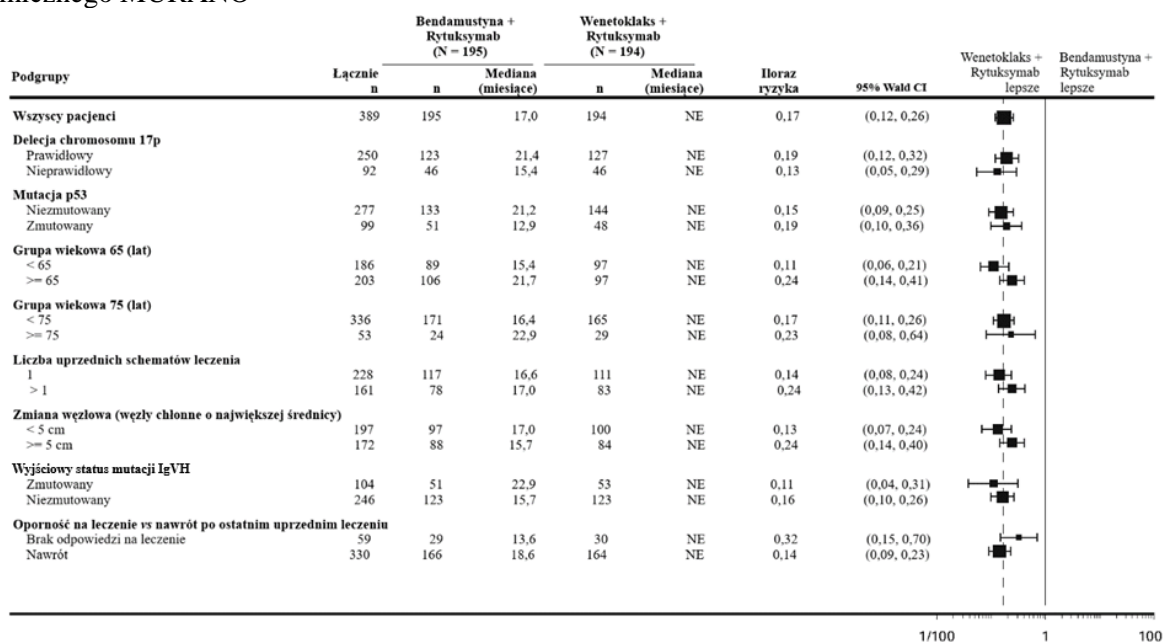
Rycina 3: Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące całkowite przeżycie (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu klinicznym MURANO



Wyniki analizy w podgrupach

Korzyści wyrażające się PFS związane ze stosowaniem wenetoklaksu z rytuksymabem w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem obserwowano niezmiennie we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym z uwzględnieniem wieku (<65, ≥65 lat oraz <75, ≥75 lat), uprzednio stosowanych linii leczenia (1, >1), masywnej zmiany węzłowej (ang. *bulky disease*) (<5 cm, ≥5 cm), delecji w obszarze 17p, delecji w obszarze 11q, mutacji *TP53*, mutacji *IgVH* oraz oporności na leczenie vs nawrót choroby po ostatnim leczeniu (Rycina 4).

Rycina 4. Wykres drzewkowy (ang. *forest plot*) PSF ocenianego przez badacza w podgrupach badania klinicznego MURANO



Status delecji w obszarze 17p ustalono na podstawie wyników badania w centralnym laboratorium.

Iloraz ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie przedstawiono na osi X w skali logarytmicznej.

NE (ang. *not evaluable*) = niemożliwe do oceny, 95% Wald CI (ang. *Wald confidence interval*) = przedział ufności Walda.

Wenetoklaks w monoterapii w leczeniu pacjentów z PBL z delecją w obszarze 17p lub mutacją TP53 – badanie M13-982.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wenetoklaksu oceniano u 107 pacjentów z uprzednio leczoną PBL z delecją w obszarze 17p w otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z jednym ramieniem (M13-982). U pacjentów zastosowano schemat miareczkowania dawki przez 4 do 5 tygodni, rozpoczynając od 20 mg i zwiększając dawkę do 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie 400 mg raz na dobę. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę do zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: 37 do 85 lat); mężczyźni stanowili 65%, 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,8 lat (zakres: 0,1 do 32 lat; N=106). Mediana liczby stosowanych wcześniej kursów leczenia przeciw PBL wynosiła 2 (zakres: 1 do 10 kursów); 49,5% leczono wcześniej analogiem nukleozydowym, 38% rytuksymabem, a 94% lekiem alkilującym (w tym 33% wcześniej otrzymywało bendamustynę). Wyjściowo, 53% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 51% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Spośród pacjentów, 37% (34/91) było opornych na leczenie fludarabiną, u 81% (30/37) występował niezmutowany gen *IgVH*, a u 72% (60/83) występowała mutacja *TP53*. Mediana czasu trwania leczenia w momencie oceny wynosiła 12 miesięcy (zakres: 0 do 22 miesięcy).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC), która stosowała wytyczne IWCLL zaktualizowane przez NCI-WG (2008). Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 8. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla 107 pacjentów, a 30 kwietnia 2015 r. był datą graniczną zbierania danych. Dodatkowych 51 pacjentów włączono do kohorty rozszerzenia badania bezpieczeństwa stosowania. Wyniki skuteczności ocenianej przez badacza przedstawiono dla 158 pacjentów z późniejszą datą graniczną zbierania danych 10 czerwca 2016 r. Dla 158 pacjentów mediana czasu leczenia wynosiła 17 miesięcy (zakres: 0 do 34 miesięcy).

Tabela 8. Wyniki skuteczności u pacjentów z wcześniej leczoną PBL z delecją w obszarze 17p (badanie M13-982).

Punkt końcowy	Ocena IRC (n=107) ^a	Ocena badacza (n=158) ^b
Data graniczna dla zbierania danych	30 kwietnia 2015 r.	10 czerwca 2016 r.
ORR, % (95% CI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, miesiące, mediana (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach	72 (61,8, 79,8)	77 (69,1, 82,6)
Estymacja po 24 miesiącach	NA	52 (43, 61)
PFS, miesiące, mediana (95% CI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, miesiące, mediana (zakres)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a U jednego pacjenta nie występowała delecja w obszarze 17p. ^b W tym 51 dodatkowych pacjentów z kohorty rozszerzenia badania bezpieczeństwa stosowania. CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; DOR (ang. <i>duration of response</i>) = czas utrzymywania się odpowiedzi; IRC (ang. <i>independent review committee</i>) = niezależna komisja weryfikacyjna; nPR (ang. <i>nodular PR</i>) = PR w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych; NA (ang. <i>not available</i>) = niedostępne; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) = przeżycie wolne od progresji choroby; PR (ang. <i>partial remission</i>) = częściowa remisja; TTR (ang. <i>time to first response</i>) = czas do pierwszej odpowiedzi.		

Minimalną chorobę resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) oceniano metodą cytometrii przepływowej u 93 ze 158 pacjentów leczonych wenetoklaksem, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR), całkowitą remisję z niepełną regeneracją szpiku (CRi) lub częściową remisję (PR) z ograniczoną pozostałą chorobą. Nieobecność MRD definiowano jako wynik poniżej 0,0001 (<1 komórka PBL na 10⁴ leukocytów w próbce). Dwadzieścia siedem procent (42/158) pacjentów miało ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej, w tym 16 pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność MRD również w szpiku kostnym.

Wenetoklaks w monoterapii w leczeniu pacjentów z PBL, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B – badanie M14-032

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu u pacjentów z PBL, którzy byli wcześniej leczeni bez powodzenia ibrutynibem lub idelalizybem oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu klinicznym II fazy (M14-032). Pacjenci otrzymywali wenetoklaks zgodnie z zalecanym schematem miareczkowania dawki. Pacjenci kontynuowali stosowanie wenetoklaksu 400 mg raz na dobę do czasu zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W granicznym dniu dla zbierania danych (26 lipca 2017 r.), w badaniu uczestniczyło i było leczonych wenetoklaksem 127 pacjentów. Z tej liczby, 91 pacjentów otrzymało uprzednio leczenie ibrutynibem

(Ramię A) i 36 otrzymało uprzednio leczenie idelalizybem (Ramię B). Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: 28 do 85 lat), mężczyźni stanowili 70%, 92% pacjentów było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 8,3 lat (zakres: 0,3 do 18,5 lat; N=96). Aberracjami chromosomowymi były delecja w obszarze 11q (34%, 43/127), delecja w obszarze 17p (40%, 50/126), mutacja *TP53* (38%, 26/68) i niezmutowany fragment *IgVH* (78%, 72/92). Wyjściowo, 41% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm i 31%, ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Mediana liczby stosowanego wcześniej leczenia onkologicznego wynosiła 4 (zakres: 1 do 15) u pacjentów leczonych ibrutynibem oraz 3 (zakres: 1 do 11) u pacjentów leczonych idelalizybem. Ogółem 65% pacjentów otrzymało uprzednio analog nukleozydowy, 86% rytuksymab, 39% inne przeciwciała monoklonalne i 72% lek alkilujący (w tym 41% bendamustynę). W czasie oceny, mediana czasu trwania leczenia wenetoklaksem wynosiła 14,3 miesięcy (zakres: 0,1 do 31,4 miesięcy).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR zgodnie z wytycznymi IWCLL zaktualizowanymi przez NCI-WG. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano po 8 i 24 tygodniach, a następnie co 12 tygodni.

Tabela 9. Wyniki skuteczności oceniane przez badacza u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B (badanie M14-032).

	Ramię A (niepowodzenie leczenia ibrutynibem) (N=91)	Ramię B (niepowodzenie leczenia idelalizybem) (N=36)	Łącznie (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach Estymacja po 24 miesiącach	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, miesiące, mediana (95% CI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95% CI) Estymacja po 12 miesiącach	91 (82,8, 95,4)	94,2 (78,6, 98,5)	92 (85,6, 95,6)
TTR, miesiące, mediana (zakres)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status delecji w obszarze 17p i (lub) mutacji <i>TP53</i>			
ORR, % (95%, CI)			
Tak	(n=28) 61 (45,4, 74,9)	(n=7) 58 (27,7, 84,8)	(n=35) 60 (46,6, 73,0)
Nie	(n=31) 69 (53,4, 81,8)	(n=17) 71 (48,9, 87,4)	(n=48) 70 (57,3, 80,1)
CI (ang. <i>confidence interval</i>) = przedział ufności; CR (ang. <i>complete remission</i>) = całkowita remisja; CRi (ang. <i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; nPR (ang. <i>nodular PR</i>) = PR w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych; NR (ang. <i>not reached</i>) = nie osiągnięto; ORR (ang. <i>overall response rate</i>) = całkowity odsetek odpowiedzi; OS (ang. <i>overall survival</i>) = całkowite przeżycie; PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) = przeżycie wolne od progresji choroby; PR (ang. <i>partial remission</i>) = częściowa remisja; TTR (ang. <i>time to first response</i>) = czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie.			

Dane dotyczące skuteczności dodatkowo oceniała IRC wykazując łączny ORR wynoszący 70% (Ramię A: 70%; Ramię B: 69%). Jeden pacjent (niepowodzenie leczenia ibrutinibem) osiągnął całkowitą remisję z niepełną regeneracją szpiku. ORR dla pacjentów z delecją w obszarze 17p i (lub) mutacją *TP53* wynosił 72% (33/46) (95% CI: 56,5, 84,0) w Ramieniu A i 67% (8/12) (95% CI: 34,9, 90,1) w Ramieniu B. Dla pacjentów bez delecji w obszarze 17p i (lub) mutacji *TP53*, ORR wynosił 69% (31/45) (95% CI: 53,4, 81,8) w Ramieniu A i 71% (17/24) (95% CI: 48,9, 87,4) w Ramieniu B.

Nie osiągnięto mediany OS i DOR, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 14,3 miesięcy w Ramieniu A i 14,7 miesięcy w Ramieniu B.

Dwadzieścia pięć procent (32/127) pacjentów miało ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej, w tym 8 pacjentów również ujemny wynik badania na obecność MRD w szpiku kostnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze 194 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, którzy otrzymali wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, 50% było w wieku 50 lat lub starszych.

Ze 107 pacjentów, u których oceniano skuteczność leczenia w badaniu M13-982, 57% było w wieku 65 lat lub starszych. Ze 127 pacjentów, u których oceniano skuteczność leczenia w badaniu M14-032, 58 % było w wieku 65 lat lub starszych.

Z 352 pacjentów, u których oceniano bezpieczeństwo w 3 badaniach otwartych stosowania w monoterapii, 57% było w wieku 65 lat lub starszych.

Nie obserwowano mających znaczenie kliniczne różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między starszymi i młodszymi pacjentami w badaniach leczenia skojarzonego oraz stosowania w monoterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Venclyxto we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu PBL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym maksymalne stężenie wenetoklaksu w osoczu osiągnięto 5-8 godzin po podaniu dawki. Wartość AUC wenetoklaksu w stanie stacjonarnym zwiększała się proporcjonalnie w zakresie dawki 150-800 mg. W warunkach spożywania posiłków o małej zawartości tłuszczu, średnia (\pm odchylenie standardowe) wartość C_{max} wenetoklaksu w stanie stacjonarnym wynosiła $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, a AUC_{24} $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, gdy stosowano dawkę 400 mg raz na dobę.

Wpływ pokarmu

Podanie z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks około 3,4-krotnie, a podanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks od 5,1 do 5,3-krotnie w porównaniu do podawania na czczo. Zaleca się podawanie wenetoklaksu podczas posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wenetoklaks w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego, a niezwiązana frakcja w osoczu stanowi <0,01 % w zakresie stężeń 1-30 μM (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$). Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu wynosił średnio 0,57. Pozorna objętość dystrybucji (V_{dss}/F) wenetoklaksu oceniana w populacji pacjentów wynosiła od 256 do 321 l.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że wenetoklaks jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. M27 zidentyfikowano jako główny metabolit w osoczu o działaniu hamującym Bcl-2, które *in vitro* jest co najmniej 58-krotnie mniejsze niż wenetoklaksu.

Badania interakcji in vitro

Podawanie w skojarzeniu z substratami CYP i UGT

Badania *in vitro* wskazały, że wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach nie jest inhibitorem lub induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4. Wenetoklaks jest słabym inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1 *in vitro*, ale nie przewiduje się, aby powodował istotne klinicznie hamowanie. Wenetoklaks nie jest inhibitorem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

Podawanie w skojarzeniu z substratami/inhibitorami nośników

Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP oraz inhibitorem P-gp i BCRP i słabym inhibitorem OATP1B1 *in vitro* (patrz punkt 4.5). Nie oczekuje się, aby wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach hamował OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Eliminacja

Zgodnie z oceną populacyjną okres półtrwania wenetoklaksu w końcowej fazie eliminacji wynosił w przybliżeniu 26 godzin. Wenetoklaks wykazuje minimalną kumulację ze współczynnikiem kumulacji 1,30-1,44. Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg wenetoklaksu znakowanego ^{14}C zdrowym osobom, >99,9% dawki odzyskano z kału, a <0,1% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 9 dni. Wenetoklaks w postaci niezmienionej wydalony z kałem stanowił 20,8% podanej dawki radioaktywnej. Farmakokinetyka wenetoklaksu nie ulega zmianie w czasie.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 219 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 60$ i < 90 ml/min), 86 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min) oraz 217 osób z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), ekspozycja na wenetoklaks u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była podobna do stwierdzonej u osób z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki wenetoklaksu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 74 osoby z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz 442 osoby z prawidłową czynnością wątroby, ekspozycja na wenetoklaks była podobna u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby. Łagodne zaburzenia czynności wątroby definiowano jako prawidłowe stężenie całkowitej bilirubiny i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > górnej granicy normy (GGN) lub stężenie całkowitej bilirubiny >1,0 do 1,5 x GGN, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby jako stężenie

całkowitej bilirubiny $>1,5$ do $3,0 \times$ GGN i ciężkie zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny $>3,0 \times$ GGN.

W badaniu stosowania w zaburzeniach czynności wątroby, po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wenetoklaksu wartości C_{max} i AUC wenetoklaksu u osób z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha; $n = 6$) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha; $n = 6$) zaburzeniami czynności wątroby były podobne do wartości u osób z prawidłową czynnością wątroby. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha; $n = 5$), średnia wartość C_{max} wenetoklaksu była zbliżona do średniej u osób z prawidłową czynnością wątroby, ale AUC_{inf} wenetoklaksu był średnio 2,7-krotnie wyższy (zakres: bez zmian do 5-krotnie wyższy) niż AUC_{inf} wenetoklaksu u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Wpływ wieku, płci i masy ciała

Zgodnie z populacyjnymi analizami farmakokinetycznymi wiek, płeć i masa ciała nie mają wpływu na klirens wenetoklaksu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Do działań toksycznych wenetoklaksu obserwowanych na zwierzętach zaliczono zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów i masy czerwonych krwinek. Obydwa efekty były odwracalne po zaprzestaniu podawania wenetoklaksu i regeneracja limfocytów następowała 18 tygodni po leczeniu. Lek wpływał zarówno na komórki B, jak i komórki T, ale najbardziej istotne zmniejszenie liczby dotyczyło komórek B.

Wenetoklaks powodował również martwicę pojedynczych komórek w różnych tkankach, w tym w pęcherzyku żółciowym i egzokrynnej części trzustki, bez dowodów na zaburzenie integralności tkanek lub zaburzenia czynności narządów. Nasilenie tych zmian było minimalne do łagodnego.

Wenetoklaks po około 3 miesiącach codziennego podawania psom powodował postępujące białe przebarwienie sierści spowodowane utratą barwnika melaniny we włosach.

Działanie rakotwórcze/genotoksyczne

Wenetoklaks i główny metabolit u ludzi M27 nie wykazały działania rakotwórczego w trwającym 6 miesięcy badaniu działania rakotwórczego u transgenicznych myszy (Tg.rasH2), gdy podawane doustnie dawki wenetoklaksu wynosiły do 400 mg/kg/dobę, a stężenie M27 było na poziomie uzyskanym po podaniu dawki pojedynczej 250 mg/kg/dobę. Marginesy ekspozycji (AUC) w stosunku do wartości AUC osiąganej klinicznie w związku ze stosowaniem dawki 400 mg/dobę były w przybliżeniu 2 razy większe dla wenetoklaksu i 5,8 razy większe dla M27.

Wenetoklaks nie był genotoksyczny w teście mutagenności bakteryjnej, teście aberracji chromosomowych *in vitro* oraz teście mikrojąderekowym *in vivo* u myszy. Metabolit M27 nie wykazał działania genotoksycznego w testach mutagenności bakteryjnej i aberracji chromosomowych.

Działanie toksyczne na rozrodczość

Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodka przeprowadzonych u samców i samic myszy. Toksyczne działanie na jądra (utrata komórek zarodkowych) zaobserwowano w ogólnych badaniach toksyczności u psów, w związku z narażeniem 0,5 do 18 razy większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg. Nie wykazano odwracalności tej zmiany.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u myszy podawanie wenetoklaksu wiązało się ze zwiększeniem utraty zarodków po zagnieżdżeniu oraz ze zmniejszeniem masy ciała płodów w związku z narażeniem

1,1 razy większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg. Główny metabolit u ludzi M27 był powiązany z utratą zarodków po zagnieżdżeniu i resorpcją w związku z narażeniem około 9-krotnie większym od wyrażonego AUC narażenia na M27 u ludzi, gdy stosowano wenetoklaks w dawce 400 mg. U królików wenetoklaks miał działanie toksyczne u matek, ale nie u płodów w związku z narażeniem 0,1 większym od wyrażonego AUC narażenia u ludzi, gdy stosuje się dawkę 400 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarany
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarany
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu stearylofumarany
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341 (ii))

Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Venclyxto 10 mg tabletki powlekane
2 lata

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane
2 lata

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Venclyxto tabletki powlekane dostarczany jest w blistrach z PVC/PE/PCTFE zamkniętych folią aluminiową zawierających 1, 2 lub 4 tabletki powlekane.

Venclyxto 10 mg tabletki
Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 10 lub 14 tabletek (w blistrach po 2 tabletki).

Venclyxto 50 mg tabletki
Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 5 lub 7 tabletek (w blistrach po 1 tabletkę).

Venclyxto 100 mg tabletki
Tabletki powlekane dostarczane są w pudełkach tekturowych zawierających 7 (w blistrach po 1 tabletkę) lub 14 tabletek (w blistrach po 2 tabletki), lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 112 tabletek [4 x 28 tabletek (w blistrach po 4 tabletki)].

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>