

KONTROLNÍ SEZNAM

PRO HODNOCENÍ A LÉČBU SYNDROMU NÁDOROVÉHO ROZPADU (TLS)



Přípravek VENCLYXTO™ v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL).



Přípravek VENCLYXTO™ v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě ospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.



Monoterapie přípravkem VENCLYXTO™ je indikována k léčbě CLL:

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



VENCLYXTO™
venetoklax tablety

Jméno pacienta: ALC ($\times 10^9/l$): Vypočtená clearance kreatininu (ml/min):

Datum narození: Max. velikost uzlin (cm): Riziko TLS: Ke dni:

HODNOCENÍ RIZIKA A PROFYLAXE PRO ZAMEZENÍ ROZVOJE TLS

V prvních pěti týdnech podávání přípravku **VENCLYXTO™** bylo zjištěno riziko vzniku TLS. Riziko vzniku TLS je ovlivněno několika faktory, včetně doprovodných onemocnění.¹

Hodnocení rizika rozvoje TLS v klinických studiích s venetoklaxem²

Nádorová nálož	Profylaxe		Laboratorní monitorování
	Hydratace	Antitratika	Frekvence vyšetření
NÍZKÁ (jakákoli LU < 5 cm a ALC < $25 \times 10^9/l$)	Vypít 1,5 – 2 litry tekutin	Alopurinol	Ambulantně: • před podáním, 6. – 8. hodina a 24. hodina po podání dávky 20 a 50 mg • před podáním dalších dávek při titraci
STŘEDNÍ (jakákoli LU 5 cm až < 10 cm a ALC $\geq 25 \times 10^9/l$)	Vypít 1,5 – 2 litry tekutin a zvážít i.v. hydrataci	Alopurinol	Ambulantně: • před podáním, 6. – 8. hodina a 24. hodina po podání dávky 20 mg a 50 mg • před podáním dalších dávek při titraci • Zvažte hospitalizaci u pacientů s CrCl < 80 ml/min.
VYSOKÁ (jakákoli LU ≥ 10 cm nebo ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ a jakákoli LU ≥ 5 cm)	Vypít 1,5 – 2 litry tekutin + i.v. hydratace (150 – 200 ml/h dle tolerance)	Alopurinol; zvažte rasburikázu v případě, že jsou hladiny kys. močové nad normu	Hospitalizace při podání 20 mg a 50 mg: • před podáním, 4., 8., 12. a 24. hodina Ambulantně při podávání následujících dávek titrace: • před podáním, 6. – 8. hodina a 24. hodina

Tento kontrolní seznam je užitečnou pomůckou pro připomenutí kroků, které je třeba provést pro posouzení rizika rozvoje TLS, profylaxi a monitorování před zahájením léčby a ve fázi titrování dávky přípravku **VENCLYXTO™**. Tento seznam použijte při návštěvě každého pacienta v průběhu prvních 5 týdnů léčby.¹

Hodnocení rizika rozvoje TLS¹

Velká nádorová masa a snížená funkce ledvin zvyšují riziko TLS.	- Vyšetřete rozsah lymfocytózy. - Vyšetřete velikost lymfatických uzlin (fyzikálně, dle CT či UZ). - Vyšetřete funkci ledvin. - Vyšetřete biochemické parametry krve (K, P, Ca, kreatinin, kys. močová) a doprovodná onemocnění.	✓
Profylaxe a monitorování TLS¹		
• Zajistěte dostatečnou hydrataci, 1,5–2 l (6–8 sklenic) vody denně. Začněte 2 dny před zahájením léčby a v průběhu titrační fáze – podejte i.v. tekutiny podle indikace na základě celkového posouzení rizika TLS nebo v případě, že pacient není schopen vypít dostatečné množství tekutin.		✓
• Podejte antitratika 2–3 dny před zahájením léčby u pacientů s vysokou hladinou kyseliny močové nebo s rizikem TLS. Zvažte pokračování během celé titrační fáze.		✓
• Ve farmakologické anamnéze zkontrolujte souběžné užívání léků, které inhibují CYP3A a P-gp, a případně upravte dávku souběžné léčby podle doporučení na následující straně.		✓
Laboratorní vyšetření a monitorování		
Před podáním dávky: všichni pacienti	- Vyšetřete biochemické parametry krve (K, P, Ca, kreatinin, kys. močová). - Upravte přítomné abnormality. - Před každým zvýšením dávky opět vyšetřete biochemické parametry krve.	✓
Po podání dávky: riziková pacienti	- Monitorujte biochemické složení krve 6–8 hodin a 24 hodin po podání první dávky a při každém zvýšení dávky – nepodávejte další dávku, dokud nejsou dostupné výsledky vyšetření krve po 24 hodinách. - Urychleně upravte jakékoli laboratorní abnormality. - Tento postup při monitorování zvolte při každém zvyšování dávky.	✓

TLS = syndrom nádorového rozpadu; CT = počítačová tomografie; i.v. = intravenózní

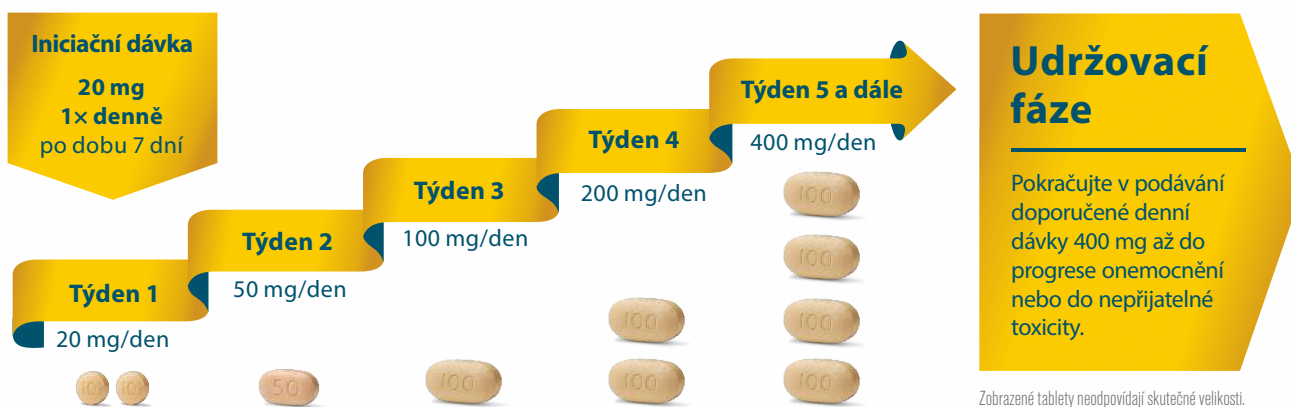
Na základě posouzení lékařem mohou někteří pacienti, zejména ti, u kterých je zvýšené riziko TLS, vyžadovat hospitalizaci v den prvního podání přípravku **VENCLYXTO™**, aby se zajistila intenzivnější profylaxe a monitorování během prvních 24 hodin. Hospitalizaci byste měli zvážít i při následujícím zvýšení dávky.¹

 **VENCLYXTO™**
venetoklax tablety

Schéma dávkování a úprava dávky

Titrační schémata byla navržena v klinických studiích pro postupné snížení nádorové masy a snížení rizika rozvoje TLS.

Schéma dávkování a úprava dávky¹



Úprava dávky: inhibitory CYP3A¹

Souběžné užívání přípravku VENCLYXTO™ se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvyšuje hladinu venetoklaxu a může zvýšit riziko TLS na začátku a během fáze titrace dávky. Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A na začátku a během titrační fáze je kontraindikováno.

- **Silné inhibitory CYP3A:** Pokud se užívají souběžně s přípravkem VENCLYXTO™ ve fázi udržovací dávky po ukončení titrace, je nutné snížit dávku přípravku VENCLYXTO™ o 75 %.
- **Středně silné inhibitory CYP3A:** Je nutné se vyhnout souběžnému užívání přípravku VENCLYXTO™ se středně silnými inhibitory CYP3A při zahájení léčby a ve fázi titrace dávky. Zvažte jinou léčbu. Pokud se musí použít středně silný inhibitor CYP3A, pak zahajovací dávku, dávku ve fázi titrace nebo udržovací dávku snižte o 50 %.
- **Pokud se přípravek VENCLYXTO™ používá se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A:** monitorujte podrobněji známky toxicity.

Po ukončení léčby inhibitory CYP3A:

- 2–3 dny po ukončení léčby začněte podávat přípravek VENCLYXTO™ v dávce, která byla použita před zahájením léčby inhibitory CYP3A.

Léky, které mohou zvýšit koncentrace venetoklaxu v plazmě*:

- **Silné inhibitory CYP3A:** ketokonazol, ritonavir, klaritromycin, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol a další
- **Středně silné inhibitory CYP3A:** erytromycin, ciprofloxacin, diltiazem, flukonazol, verapamil a další

Během léčby venetoklaxem je třeba se vyvarovat výrobků obsahujících grapefruity, pomerančovník hořký a čínskou hvězdičku (karambola), protože tyto plody obsahují inhibitory CYP3A.

Léky, které mohou snížit plazmatické koncentrace venetoklaxu*:

- **Induktory CYP3A:** karbamazepin, fenytoin, rifampicin, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, třezalka tečkovaná
- **Sekvestranty žlučových kyselin:** Společné podávání sekvestrantů žlučových kyselin a venetoklaxu se nedoporučuje. Pokud se má sekvestrant žlučových kyselin podávat společně s venetoklaxem, podávejte venetoklax nejméně 4–6 hodin po sekvestrantu žlučových kyselin.

Léky, jejichž koncentrace v plazmě se mohou vlivem venetoklaxu měnit*:

Pacienti, kteří užívají warfarin, substráty P-gp, BCRP a OATP1B1 s nízkým terapeutickým indexem (např. digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus...) nebo statiny, monitorujte s ohledem na projevy nežádoucích účinků, případně užívání co možná nejvíce oddělte od podání venetoklaxu, abyste minimalizovali potenciální interakce.

* Seznam léků není definitivní, ale průběžně se aktualizuje.

Informace obsažené v této brožuře byly zpracovány jako pomocný schematický materiál při nastavování léčby pacientovi. Prosím, řiďte se doporučením v platném SPC.



Venclyxto (Venetoklax) • Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL).^{*} Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.^{*} Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delecce 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. Zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitédenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snížení rizika syndromu nádorového rozpadu (TLS). **Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:** Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začnete postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně.^{*} **Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. **Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně.^{*} Pro další opatření ke snížení rizika TLS viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥30 ml/min a 90 ml/min) není třeba dávku upravovat. Bezpečnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl <30 ml/min) nebo u pacientů na dialýze nebyla stanovena a doporučená dávka pro tyto pacienty nebyla stanovena. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížit dávku minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známým toxicitám.^{*} Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. Způsob podání: Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapít vodou každé den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** Syndrom nádorového rozpadu se při terapii venetoklaxem objevil u pacientů s dříve léčenou CLL a s vysokou nádorovou zátěží. Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží (např. s některou lymfatickou uzlinou o průměru ≥5 cm nebo s vysokým ALC ≥25 x 10⁹/l). Riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl <80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem a ve studiích v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížit dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. U pacientů je třeba sledovat jakékoli známky a příznaky infekce. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku.^{*} Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem^{*} nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii^{*} byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anémie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem^{*} nebo rituximabem, byly pneumonie, sepsa, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥2 %) pneumonie a febrilní neutropenie.^{*} **Přerušit léčbu a snížit dávku kvůli nežádoucím účinkům:** K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem^{*} nebo rituximabem ve studiích CLL14^{*} a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů^{*} v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14^{*}, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů^{*} léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxem, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO).^{*} Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %).^{*} **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azitromycin, látky snižující hladinu žlučových kyselin, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin – může se změnit expozice venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Společné podávání induktorů CYP3A4 může vést ke snížení expozice venetoklaxu a následně k riziku ztráty účinnosti, proto je třeba se současněmu užívání venetoklaxu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 vyhnout. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/001 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (70 tablet), EU/1/16/1138/006 (10 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet). **Poslední revize textu:** 04/2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s rituximabem či v monoterapii.

 Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

^{*}Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

ALC = absolute lymphocyte count;
LU = lymfatická uzlina.

LITERATURA: 1. Venclyxto – Souhrn údajů o přípravku (datum revize textu 04/2020). 2. Venclyxto Prescribing Information.

AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13
158 00 Praha 5, Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

abbvie