BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Venclyxto 10 mg filmovertrukket tablet
Bleggul, rund og bikonveks tablet, 6 mm i diameter, præget med V på den ene side og 10 på den anden.

Venclyxto 50 mg filmovertrukket tablet
Beige, aflang og bikonveks tablet, 14 mm lang og 8 mm bred, præget med V på den ene side og 50 på den anden.

Venclyxto 100 mg filmovertrukket tablet
Bleggul, aflang og bikonveks tablet, 17,2 mm lang og 9,5 mm bred, præget med V på den ene side og 100 på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Venclyxto i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Venclyxto i kombination med rituximab er indiceret til behandling af CLL hos voksne patienter, der har fået mindst en tidligere behandling.

Venclyxto-monoterapi er indiceret til behandling af CLL:

- med tilstedeværelse af 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos voksne patienter, som ikke er egnede til behandling med en B-celle-receptor-hæmmer, eller hvor behandling med en B-celle-receptor-hæmmer har fejlet, eller
- uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmunbehandling og en B-celle-receptor-hæmmer har fejlet.

Venclyxto i kombination med et hypometylerende middel er indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som ikke er egnede til intensiv kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med venetoclax skal indledes og superviseres af en læge med erfaring i lægemidler mod cancer. Patienter behandlet med venetoclax kan udvikle tumorlysesyndrom (TLS). Oplysningerne i dette afsnit, herunder risikovurdering, profylaktiske foranstaltninger, dosistitreringsplan, monitorering af laboratorieværdier og lægemiddelinteraktioner, skal følges for at forebygge og reducere risikoen for tumorlysesyndrom.

Dosering

Kronisk lymfatisk leukæmi

Dosistitreringsplan

Startdosis er 20 mg venetoclax én gang dagligt i 7 dage. Dosis skal øges gradvist over en periode på 5 uger til den daglige dosis på 400 mg, jf. tabel 1.

Tabel 1: Doseringsplan hos patienter med CLL

Uge	Daglig dosis af venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Doseringsplanen med dosistitrering over 5 uger er udformet for at reducere tumorbyrden gradvist og mindske risikoen for TLS.

Venetoclax i kombination med obinutuzumab

Venetoclax gives i ialt 12 cykler, hver cyklus består af 28 dage: 6 cykler i kombination med obinutuzumab, efterfulgt af 6 cykler med venetoclax-monoterapi.

Administrer 100 mg obinutuzumab på 1. dagen i cyklus 1, efterfulgt af 900 mg, som kan administreres på 1. eller 2. dag. På dag 8 og 15 i cyklus 1, og på 1. dagen i hver af de efterfølgende 28-dages cykler administreres 1000 mg, i ialt 6 cykler.

Start 5-ugers dosistitreringsplan for Venclyxto (se tabel 1) i cyklus 1 på dag 22 og fortsæt til og med cyklus 2 til dag 28.

Efter afslutning af dosistitreringsplanen er den anbefalede venetoclax-dosis 400 mg en gang dagligt fra 3. cyklus 1. dag med obinutuzumab til den sidste dag i cyklus 12.

Venetoclax-dosis i kombination med rituximab efter titrering

Den anbefalede venetoclax-dosis i kombination med rituximab er 400 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1 for detaljer vedrørende kombinationsregimet).

Administrer rituximab efter patienten har afsluttet dosistitreringsplanen og har fået den anbefalede daglige dosis på 400 mg venetoclax i 7 dage.

Venetoclax tages i 24 måneder fra 1. dag i 1. rituximab-cyklus (se pkt. 5.1).

Venetoclax-dosis i monoterapi efter titrering

Den anbefalede venetoclax-dosis er 400 mg en gang dagligt. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller så længe, den tåles af patienten.

Akut myeloid leukæmi

Den anbefalede doseringsplan for venetoclax (inklusive dosistitrering) er vist i tabel 2.

Tabel 2: Doseringsplan for patienter med AML

Dag	Daglig dosis af venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 og derover	400 mg

Azacitidin skal administreres som 75 mg/m^2 af legemsoverfladeareal (BSA) enten intravenøst eller subkutant på dag 1-7 i hver 28-dages cyklus, begyndende med cyklus 1 dag 1.

Decitabin skal administreres som 20 mg/m^2 af BSA intravenøst på dag 1-5 i hver 28-dages cyklus, begyndende med cyklus 1 dag 1.

Dosering af venetoclax kan afbrydes efter behov til håndtering af hæmatologiske toksiciteter og normalisering af blodtal (se tabel 6).

Venetoclax, i kombination med et hypometylerende middel, skal fortsættes, indtil der observeres sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forebyggelse af tumorlysesyndrom (TLS)

Patienter behandlet med venetoclax kan udvikle TLS. Se det relevante afsnit nedenfor for at få specifikke oplysninger om håndtering i forhold til sygdomsindikation.

Kronisk lymfatisk leukæmi

Venetoclax kan medføre hurtig tumorreduktion og indebærer dermed en risiko for tumorlysesyndrom i den indledende 5-ugers dosistitreringsfase hos alle patienter med CLL, uanset tumorbyrde og andre patientkarakteristika. Elektrolytændringer, der er forenelige med tumorlysesyndrom, og som kræver øjeblikkelig intervention, kan allerede ses 6-8 timer efter den første dosis venetoclax og i forbindelse med hver dosisøgning. Patientspecifikke faktorer for risikoniveauet for tumorlysesyndrom bør vurderes, og profylaktisk hydrering og midler mod hyperurikæmi bør gives til patienterne, inden den første dosis af venetoclax, for at reducere risikoen for tumorlysesyndrom.

Risikoen for tumorlysesyndrom er et kontinuum af mange faktorer, herunder komorbiditeter, især nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] < 80 ml/min) og tumorbyrde. Splenomegali kan bidrage til den overordnede risiko for tumorlysesyndrom. Risikoen mindskes, efterhånden som tumorbyrden falder i løbet af venetoclax-behandlingen (se pkt. 4.4).

Tumorbyrden skal vurderes hos alle patienter inden påbegyndelse af venetoclax-behandling, herunder radiografisk undersøgelse (f.eks. CT-scanning). Blodprøveanalyser (kalium, urinsyre, phosphat, calcium og kreatinin) skal udføres og eksisterende abnormiteter korrigeres.

Tabel 3 nedenfor beskriver den anbefalede profylakse for tumorlysesyndrom og monitorering under behandlingen med venetoclax, baseret på bestemmelse af tumorbyrde ud fra data fra kliniske studier (se pkt. 4.4). Derudover skal alle patientens komorbiditeter tages i betragtning for profylakse og monitorering, der passer til risikoniveauet, både for ambulante og indlagte patienter.

Tabel 3: Anbefalet profylakse for tumorlysesyndrom baseret på tumorbyrde hos patienter med CLL

Tumorbyrde		**Profylakse**		**Monitorering af blodprøveanalyser[c,d]**
		Hydrering[a]	Midler mod hyperurikæmi[b]	Miljø og hyppighed af vurderinger
Lav	Alle LN < 5 cm OG ALC < 25 x10^9/l	Oral (1,5-2 l)	Allopurinol	Ambulant • Ved første dosis på 20 mg og 50 mg: før dosis, 6 til 8 timer, 24 timer • Ved efterfølgende dosisøgninger: før dosis
Medium	Enhver LN 5 cm til < 10 cm ELLER ALC ≥ 25 x10^9/l	Oral (1,5-2 l) og overvej supplerende intravenøs	Allopurinol	Ambulant • Ved første dosis på 20 mg og 50 mg: før dosis, 6 til 8 timer, 24 timer • Ved efterfølgende dosisøgninger: før dosis • Ved første dosis på 20 mg og 50 mg: overvej hospitals-indlæggelse, hvis patienten har CrCl < 80 ml/min. Se nedenfor angående overvågning på hospitalet
Høj	Enhver LN ≥ 10 cm ELLER ALC ≥ 25 x10^9/l OG enhver LN ≥ 5 cm	Oral (1,5-2 l) og intravenøs (150-200 ml/t efter hvor godt det tolereres)	Allopurinol; overvej rasburikase, hvis urinsyreniveauet er højt ved *baseline*	Indlagt • Ved første dosis på 20 mg og 50 mg: før dosis, 4, 8, 12 og 24 timer Ambulant • Ved efterfølgende dosisøgninger: før dosis, 6 til 8 timer, 24 timer

ALC = absolut lymfocyttal; CrCl = kreatininclearance; LN = lymfeknude.
[a]Instruér patienterne i at drikke vand hver dag, begyndende 2 dage før og under hele dosistitreringsfasen, specifikt før og på doseringsdagene ved initiering og ved hver efterfølgende dosisøgning. Administrer intravenøs hydrering til alle patienter, der ikke tolererer oral hydrering.[b]Påbegynd allopurinol xanthinoxidase-hæmmer 2 til 3 dage inden påbegyndelse af venetoclax.

[c]Evaluér blodprøveanalyser (kalium, urinsyre, fosfor, calcium og kreatinin); gennemgå dem i realtid. [d]Ved efterfølgende dosisøgninger monitoreres blodprøveanalyser efter 6 til 8 timer og efter 24 timer, hvis patienten fortsat har risiko for tumorlysesyndrom.

<u>*Dosisændring ved tumorlysesyndrom og anden toksicitet*</u>

Kronisk lymfatisk leukæmi

Det kan være nødvendigt at afbryde dosering og/eller reducere dosis ved toksicitet. Se tabel 4 og tabel 5 for anbefalede dosisjusteringer ved toksicitet i forbindelse med venetoclax.

Tabel 4: Anbefalede dosisjusteringer af venetoclax ved toksicitet[a] hos CLL-patienter

Hændelse	**Forekomst**	**Handling**
Tumorlysesyndrom		
Ændring i blodprøve-analyser eller symptomer, der antyder tumorlysesyndrom	Enhver	Næste dags dosis gives ikke. Hvis symptomerne fortager sig inden for 24-48 timer efter den seneste dosis, genoptages med samme dosis.
		Ved ændringer i blodprøveanalyser, der ikke fortager sig i løbet af 48 timer, genoptages med reduceret dosis (se tabel 5).
		Ved hændelser med klinisk tumorlysesyndrom[b] genoptages efter bedring med en reduceret dosis (se tabel 5).
Ikke-hæmatologisk toksicitet		
Grad 3 eller 4 ikke-hæmatologisk toksicitet	1. forekomst	Afbryd venetoclax. Når toksiciteten er bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau, kan venetoclax-behandlingen genoptages med samme dosis. Dosisjustering er ikke nødvendig.
	2. og efterfølgende forekomster	Afbryd venetoclax. Følg retningslinjerne for dosisreduktion i tabel 5, når venetoclax-behandlingen genoptages efter bedring. Lægen kan vurdere, at en større dosisreduktion er påkrævet.
Hæmatologisk toksicitet		
Grad 3 neutropeni med infektion eller feber, eller grad 4 hæmatologisk toksicitet (bortset fra lymfopeni)	1. forekomst	Afbryd venetoclax. For at reducere infektionsrisikoen forbundet med neutropeni kan granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) administreres sammen med venetoclax, hvis klinisk indiceret. Når toksiciteten er bedret til grad 1 eller *baseline*-niveau, kan venetoclax-behandlingen genoptages med samme dosis.
	2. og efterfølgende forekomster	Afbryd venetoclax. Overvej at bruge G-CSF, hvis det er klinisk indiceret. Følg retningslinjerne for dosisreduktion i tabel 5,

		når venetoclax-behandlingen genoptages efter bedring. Lægen kan vurdere, at en større dosisreduktion er påkrævet.
Overvej seponering af venetoclax hos patienter, hvor dosisreduktion til mindre end 100 mg i mere end 2 uger er nødvendig. [a]Bivirkninger blev klassificeret i henhold til NCI CTCAE version 4.0. [b]Klinisk tumorlysesyndrom blev identificeret ud fra laboratorieværdier med kliniske konsekvenser som f.eks. akut nyresvigt, hjertearytmier eller krampeanfald og/eller pludselig død (se pkt. 4.8).		

Tabel 5: Dosisændring ved tumorlysesyndrom og anden toksicitet hos patienter med CLL

Dosis ved afbrydelse (mg)	**Dosis ved genoptagelse (mg[a])**
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a]Den ændrede dosis bør fastholdes i 1 uge, før dosis øges igen.	

Hos patienter, hvor doseringen har været afbrudt i mere end 1 uge i løbet af de første 5 uger med dosistitrering eller i mere end 2 uger efter afslutning af dosistitreringsfasen, skal risikoen for tumorlysesyndrom vurderes på ny for at afgøre, om det er nødvendigt at genstarte behandlingen med en nedsat dosis (f.eks. alle eller nogle af titreringsniveauerne, se tabel 5).

Akut myeloid leukæmi

Titrering af daglig dosis for venetoclax er 3 dage med azacitidin eller decitabin (se tabel 2).

Nedenstående profylaktiske foranstaltninger skal iværksættes:
Alle patienter skal have et leukocyttal $< 25 \times 10^9$/l før behandlingsstart med venetoclax, og cytoreduktion før behandling kan være påkrævet.

Alle patienter skal være tilstrækkeligt hydreret og gives midler mod hyperurikæmi før behandlingsstart med første dosis venetoclax og i dosistitreringsfasen.

Vurder blodprøveanalyser (kalium, urinsyre, phosphor, kalcium og kreatinin) og korriger eksisterende abnormiteter før behandlingsstart med venetoclax.

Monitorer blodprøver for TLS før dosering, 6 til 8 timer efter hver ny dosis under titrering og 24 timer efter opnåelse af endelig dosis.

For patienter med risikofaktorer for TLS (f.eks. cirkulerende blaster, høj byrde af leukæmi involvering i knoglemarv, forhøjede niveauer af laktatdehydrogenase [LDH] før behandling eller nedsat nyrefunktion) skal yderligere forholdsregler overvejes, herunder øget laboratoriemonitorering og reduktion af startdosis af venetoclax.

Monitorer blodtal hyppigt indtil resolution af cytopenier. Dosisændringer og -afbrydelser i forbindelse med cytopenier afhænger af remissionsstatus. Dosisændringer af venetoclax i forbindelse med bivirkninger er angivet i tabel 6.

Tabel 6: Anbefalede dosisændringer i forbindelse med bivirkninger ved AML

Bivirkning	**Forekomst**	**Dosisændring**
Hæmatologiske bivirkninger		
Grad 4 neutropeni (ANC < 500/mikroliter) med eller uden feber eller infektion; eller grad 4 trombocytopeni (trombocyttal < 25 × 10^3/mikroliter)	Forekomst før opnåelse af remission[a]	I de fleste tilfælde skal venetoclax i kombination med azacitidin eller decitabin ikke afbrydes på grund af cytopenier før opnåelse af remission.
	Første forekomst efter opnåelse af remission og varende mindst 7 dage	Udsæt efterfølgende cyklus af venetoclax i kombination med azacitidin eller decitabin, og monitorer blodtal. Administrer granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF), hvis det er klinisk indiceret for neutropeni. Efter resolution til grad 1 eller 2 genoptages venetoclax ved samme dosis i kombination med azacitidin eller decitabin.
	Efterfølgende forekomster i cykler efter opnåelse af remission og varende 7 dage eller længere	Udsæt efterfølgende cyklus af venetoclax i kombination med azacitidin eller decitabin, og monitorer blodtal. Administrer G-CSF, hvis det er klinisk indiceret for neutropeni. Efter resolution til grad 1 eller 2 genoptages venetoclax ved samme dosis i kombination med azacitidin eller decitabin, og varigheden af venetoclax reduceres med 7 dage i hver af de efterfølgende cykler, såsom 21 dage i stedet for 28 dage. Se ordinationsoplysningerne for azacitidin for yderligere oplysninger.
Ikke-hæmatologiske bivirkninger		
Ikke-hæmatologiske grad 3 eller 4 toksiciteter	Enhver forekomst	Afbryd venetoclax, hvis der ikke opnås resolution med understøttende behandling. Ved resolution til grad 1 eller *baseline*-niveau genoptages venetoclax ved samme dosis.
[a]Overvej vurdering af knoglemarv.		

Dosisændring i forbindelse med brug af CYP3A-hæmmere

Samtidig brug af venetoclax og potente eller moderate CYP3A-hæmmere øger venetoclax-eksponeringen (dvs. C_{max} og AUC) og kan øge risikoen for tumorlysesyndrom ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen og for anden toksicitet (se pkt. 4.5).

Hos patienter med CLL, er samtidig brug af venetoclax og potente CYP3A-hæmmere kontraindiceret ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Hos alle patienter, skal man, hvis en CYP3A-hæmmer skal anvendes, følge de anbefalinger angående håndtering af lægemiddelinteraktioner, der er vist i tabel 7. Patienterne skal monitoreres meget nøje for tegn på toksicitet, og yderligere dosisjustering kan være nødvendig. Den venetoclax-dosis, som patienten fik inden initiering af CYP3A-hæmmeren, skal genoptages 2-3 dage efter seponering af CYP3A-hæmmeren (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Tabel 7: Håndtering af potentielle venetoclax interaktioner med CYP3A-hæmmere

Hæmmer	Fase	CLL	AML
Potent CYP3A-hæmmer	Initiering og dosistitrerings-fase	Kontraindiceret	Dag 1 – 10 mg Dag 2 – 20 mg Dag 3 – 50 mg Dag 4 – 100 mg eller mindre
	Stabil daglig dosis (Efter dosistitreringsfase)	Reducer venetoclax-dosis til 100 mg eller mindre (eller med mindst 75 %, hvis dosis allerede er ændret af andre årsager)	
Moderat CYP3A-hæmmer[a]	Alle	Reducer venetoclax-dosis med mindst 50 %	
[a] Undgå samtidig brug af venetoclax med moderate CYP3A-hæmmere ved initiering og i dosistitreringsfasen hos patienter med CLL. Overvej alternative lægemidler, eller reducer venetoclax-dosis som beskrevet i denne tabel.			

Hvis en dosis glemmes

Hvis en patient har glemt at tage en dosis venetoclax, og der er gået mindre end 8 timer, siden dosis skulle have været taget, skal han/hun tage den manglende dosis med det samme (samme dag). Hvis en patient har glemt at tage en dosis, og der er gået over 8 timer, må han/hun ikke tage den manglende dosis, men skal vente til næste dags dosis.

Hvis en patient kaster op efter at have taget sin dosis, må han/hun ikke tage en ekstra dosis den dag. Den næste planlagte dosis skal tages til sædvanlig tid dagen efter.

Særlige populationer

Ældre

Specifik dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Mere intensiv profylakse og monitorering ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen kan være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (CrCl < 80 ml/min) for at mindske risikoen for tumorlysesyndrom (se afsnittet "Forebyggelse af tumorlysesyndrom (TLS)" ovenfor). Venetoclax bør kun administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min), eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), som er dialysekrævende (CrCL <15 ml/min), hvis fordelene opvejer risiciene, og disse patienter skal monitoreres nøje for tegn på toksicitet på grund af den øgede risiko for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat, svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet, som er dialysekrævende (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion skal monitoreres meget nøje for tegn på toksicitet ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen (se pkt. 4.8).

Hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion anbefales en dosisreduktion på mindst 50 % (se pkt. 5.2). Disse patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Venetoclax sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling om dosering.

Administration

Venclyxto filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse. Patienterne skal sluge tabletterne hele sammen med vand på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Tabletterne skal tages sammen med et måltid for at undgå risiko for manglende virkning (se pkt. 5.2). Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, inden de sluges.

I dosistitreringsfasen skal venetoclax tages om morgenen for at lette monitorering af laboratorieværdierne.

Grapefrugtprodukter, pomerans og stjernefrugt (carambole) skal undgås under behandling med venetoclax (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hos patienter med CLL: samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hos alle patienter: samtidig anvendelse af præparater, der indeholder perikon (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom, herunder dødelige tilfælde og dialysekrævende nyresvigt, er set hos patienter ved venetoclax-behandling (se pkt. 4.8).

Venetoclax kan medføre hurtig tumorreduktion og indebærer dermed en risiko for tumorlysesyndrom ved initiering og i dosistitreringsfasen. Elektrolytændringer, der er forenelige med tumorlysesyndrom, og som kræver øjeblikkelig intervention, kan ses allerede 6-8 timer efter den første dosis venetoclax og i forbindelse med hver dosisøgning. Ved overvågning efter markedsføring er der rapporteret om tumorlysesyndrom, herunder dødelige tilfælde, efter en enkelt dosis venetoclax på 20 mg. Oplysningerne i pkt. 4.2, herunder risikovurdering, profylaktiske foranstaltninger, dosistitrerings- og justeringsplan, monitorering af laboratorieværdier og lægemiddelinteraktioner, skal følges for at forebygge og reducere risikoen for tumorlysesyndrom.

Risikoen for tumorlysesyndrom er et kontinuum af mange faktorer, herunder komorbiditeter (især nedsat nyrefunktion), tumorbyrde og splenomegali ved CLL.

Alle patienter skal risikovurderes og have relevant profylakse mod tumorlysesyndrom, herunder hydrering og midler mod hyperurikæmi. Blodprøveanalyser skal monitoreres og abnormiteter korrigeres øjeblikkeligt. Mere intensive foranstaltninger (intravenøs hydrering, hyppig monitorering, indlæggelse) skal anvendes, når den generelle risiko øges. Dosering skal om nødvendigt afbrydes. Når behandlingen med venetoclax genoptages, skal vejledningen for dosisjustering følges (se tabel 4 og tabel 5). Anvisningerne for "Forebyggelse af tumorlysesyndrom (TLS)" skal følges (se pkt. 4.2).

Samtidig brug af dette lægemiddel og potente eller moderate CYP3A-hæmmere øger venetoclax-eksponeringen og kan øge risikoen for tumorlysesyndrom ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen (se pkt. 4.2 og 4.3). Hæmmere af P-gp eller BCRP kan også øge venetoclax-eksponeringen (se pkt. 4.5).

Neutropeni og og infektioner

Hos patienter med CLL er neutropeni af grad 3 og 4 rapporteret hos patienter, der har fået venetoclax i kombinationsstudier med rituximab eller obinutuzumab og i monoterapi-studier (se pkt. 4.8).

Hos patienter med AML er neutropeni af grad 3 og 4 almindelig inden behandlingsstart. Neutrofiltallene kan forværres med venetoclax i kombination med et hypometylerende middel. Neutropeni kan opstå igen ved efterfølgende behandlingscykler.

Alle blodtal skal monitoreres i hele behandlingsperioden. Doseringsafbrydelse eller dosisreduktion anbefales hos patienter med svær neutropeni (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om alvorlige infektioner inklusive tilfælde af sepsis med letal udgang (se pkt. 4.8). Monitorering af ethvert tegn eller symptom på infektion er påkrævet. Formodede infektioner skal behandles hurtigt, herunder med antimikrobielle lægemidler, dosisafbrydelse eller dosisreduktion samt brug af vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) efter behov (se pkt. 4.2).

Immunisering

Sikkerheden ved og virkningen af immunisering med levende svækkede vacciner under eller efter venetoclax-behandling er ikke undersøgt. Levende vacciner bør ikke administreres under behandlingen, og først når B-cellerne er normaliserede efter behandlingen.

CYP3A-induktorer

Samtidig administration af CYP3A4-induktorer kan medføre nedsat venetoclax-eksponering og dermed risiko for manglende virkning. Samtidig anvendelse af venetoclax og potente eller moderate CYP3A4-induktorer skal undgås (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal bruge en meget sikker præventionsmetode, mens de tager venetoclax (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Venetoclax metaboliseres hovedsagelig via CYP3A.

Stoffer, der kan ændre plasmakoncentrationen af venetoclax

CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol, en potent CYP3A-, P-gp- og BCRP-hæmmer, 400 mg én gang dagligt i 7 dage hos 11 patienter øgede venetoclax-C_{max} til 2,3 gange og -AUC til 6,4 gange. Samtidig administration af 50 mg ritonavir, en stærk CYP3A- og P-gp-hæmmer, en gang dagligt i 14 dage hos 6 raske forsøgspersoner forhøjede venetoclax C_{max} til 2,4 gange og AUC til 7,9-gange. Sammenlignet med venetoclax 400 mg administreret alene, øgede samtidig administration af 300 mg posaconazol, en potent CYP3A- og P-gp-hæmmer, med venetoclax 50 mg og 100 mg i 7 dage hos 12 patienter venetoclax C_{max} til henholdsvis 1,6 gange og 1,9 gange, og AUC til 1,9 gange og 2,4 gange. Samtidig

administration af venetoclax og andre potente CYP3A4-hæmmere formodes at kunne øge venetoclax-AUC gennemsnitlig 5,8-7,8 gange.

Hos patienter, hvor samtidig brug af venetoclax og potente CYP3A-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, ritonavir) eller moderate CYP3A-hæmmere (f.eks.ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin, fluconazol og verapamil) er påkrævet, skal dosering af venetoclax administreres i henhold til tabel 7. Patienterne skal monitoreres meget nøje for tegn på toksicitet, og yderligere dosisjustering kan være nødvendig. Den venetoclax-dosis, som patienten fik inden påbegyndelse af CYP3A-hæmmeren, skal genoptages 2-3 dage efter seponering af hæmmeren (se pkt. 4.2).

Grapefrugtprodukter, pomerans og stjernefrugt (carambole) skal undgås under behandling med venetoclax, da de indeholder CYP3A-hæmmere.

P-gp- og BCRP-hæmmere

Venetoclax er substrat for P-gp og BCRP. Samtidig administration af en enkeltdosis på 600 mg rifampicin, en P-gp-hæmmer, hos 11 raske forsøgspersoner øgede venetoclax-C_{max} 106 % og -AUC 78 %. Samtidig anvendelse af venetoclax og P-gp- og BCRP-hæmmere skal undgås ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen. Hvis samtidig brug af en P-gp- eller BCRP-hæmmer er nødvendig, skal patienterne monitoreres nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 4.4).

CYP3A-induktorer

Samtidig administration af rifampicin, en potent CYP3A-induktor, 600 mg én gang dagligt i 13 dage hos 10 raske forsøgspersoner nedsatte venetoclax-C_{max} 42 % og -AUC 71 %. Samtidig anvendelse af venetoclax og potente CYP3A-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin og rifampicin) eller moderate CYP3A-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil og nafcillin) bør undgås. Andre lægemidler med mindre CYP3A-inducerende virkning bør overvejes. Præparater, der indeholder perikon, er kontraindicerede under venetoclax-behandling, da dennes virkning ellers kan mindskes (se pkt. 4.3).

Azithromycin

I et lægemiddel-interaktionsstudie hos 12 raske forsøgspersoner, nedsatte samtidig administration af 500 mg azithromycin på første dag efterfulgt af 250 mg azithromycin en gang daglig i 4 dage venetoclax C_{max} med 25% og AUC med 35%. Dosisjustering er ikke nødvendig ved korttids brug af azithromycin, når det administreres sammen med venetoclax.

Syrehæmmende midler

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse har syrehæmmende midler (f.eks. protonpumpehæmmere, H_2-receptor-antagonister og antacida) ingen indvirkning på venetoclax' biotilgængelighed.

Galdesyre-kompleksdannere

Samtidig administration af galdesyre-kompleksdannere og venetoclax anbefales ikke, da absorptionen af venetoclax kan reduceres. Hvis en galdesyre-kompleksdanner skal administreres sammen med venetoclax, skal produktresuméet for galdesyre-kompleksdanneren følges for at mindske risikoen for interaktion, og venetoclax skal administreres mindst 4-6 timer efter kompleksdanneren.

Stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af venetoclax

Warfarin

I et lægemiddelinteraktionsstudie hos tre raske forsøgspersoner resulterede samtidig administration af en enkelt dosis på 400 mg venetoclax sammen med 5 mg warfarin i en stigning i C_{max} og AUC for R-warfarin og S-warfarin på 18-28 %. Da venetoclax ikke blev doseret til *steady state*, anbefales det, at INR (international normaliseret ratio) monitoreres nøje hos patienter, der får warfarin.

Substrater for P-gp, BCRP og OATP1B1

Venetoclax hæmmer P-gp, BCRP og OATP1B1 *in vitro*. I et lægemiddel-interaktionsstudie, resulterede administration af en enkelt 100 mg dosis venetoclax sammen med 0,5 mg digoxin, et P-gp substrat, i en 35% stigning i digoxin C_{max} og en 9% stigning i digoxin AUC. Samtidig administration af venetoclax og P-gp- eller BCRP-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) bør undgås.

Der skal udvises forsigtighed, hvis samtidig behandling med et P-gp- eller BCRP-substrat med snævert terapeutisk indeks er nødvendig. Administrationen af et oralt P-gp- eller BCRP-substrat, som kan hæmmes i mave-tarm-kanalen (f.eks. dabigatranetexilat), skal være adskilt så meget som muligt fra administrationen af venetoclax for at minimere en potentiel interaktion.

Hvis et statin (OATP-substrat) anvendes sammen med venetoclax, anbefales tæt monitorering for statin-relaterede bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention hos kvinder

Kvinder skal undgå at blive gravide, mens de tager Venclyxto og i mindst 30 dage efter behandlingens afslutning. Derfor skal fertile kvinder bruge en meget sikker præventionsmetode, mens de tager venetoclax og i 30 dage efter behandlingens afslutning. Det vides ikke på nuværende tidspunkt, om venetoclax kan mindske virkningen af hormonelle præventionsmidler, og derfor skal kvinder, der benytter hormonel prævention, også bruge en barrieremetode.

Graviditet

I henhold til embryo-føtale toksicitetsstudier hos dyr (se pkt. 5.3) kan venetoclax skade fosteret, hvis det gives til gravide kvinder.

Der foreligger ikke tilstrækkelige kontrollerede data fra anvendelse af venetoclax til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Venetoclax bør ikke anvendes under graviditet og hos fertile kvinder, der ikke anvender meget effektiv prævention.

Amning

Det er ukendt, om venetoclax eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for børn, som ammes, kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Venclyxto.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om venetoclax' indvirkning på fertilitet. Baseret på testikulær toksicitet hos hunde ved klinisk relevante eksponeringer, kan den mandlige fertilitet forringes ved

behandling med venetoclax (se pkt. 5.3). Inden behandlingsstart bør individuel rådgivning om opbevaring af sæd overvejes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Venclyxto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om træthed og svimmelhed hos nogle patienter, der tager venetoclax, og der skal tages højde herfor, når en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kronisk lymfatisk leukæmi

Venclyxtos overordnede sikkerhedsprofil er baseret på data fra 758 patienter med CLL behandlet i kliniske studier med venetoclax i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi. Sikkerhedsanalysen inkluderede patienter fra to fase 3-studier (CLL14 og MURANO), to fase 2-studier (M13-982 og M14-032) og et fase 1-studie (M12-175). CLL14 var et randomiseret, kontrolleret klinisk studie, hvor 212 patienter med tidligere ubehandlet CLL og komorbiditeter fik venetoclax i kombination med obinutuzumab. MURANO var et randomiseret, kontrolleret studie, hvor 194 patienter med tidligere behandlet CLL, fik venetoclax i kombination med rituximab. I fase 2- og 1-studierne blev 352 patienter med tidligere behandlet CLL, som inkluderede 212 patienter med 17p-deletion og 146 patienter, der havde oplevet behandlingssvigt ved en B-celle-receptor-hæmmer behandlet med venetoclax i monoterapi (se pkt. 5.1).

De hyppigste bivirkninger (≥ 20 %) af alle grader hos venetoclax-behandlede patienter i kombinationsstudierne med obinutuzumab eller rituximab var neutropeni, diarré og øvre luftvejsinfektioner. I monoterapi-studierne, var de mest almindelige bivirkninger neutropeni/nedsat neutrofiltal, diarré, kvalme, anæmi, træthed og infektion i de øvre luftveje.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger (≥ 2 %) hos patienter, som fik venetoclax i kombination med obinutuzumab eller rituximab var pneumoni, sepsis, febril neutropeni og tumorlysesyndrom. I monoterapi-studierne, var de mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 2%) pneumoni og febril neutropeni.

Akut myeloid leukæmi

Venclyxtos overordnede sikkerhedsprofil er baseret på data fra 314 patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) behandlet i kliniske studier med venetoclax i kombination med et hypometylerende middel (azacitidin eller decitabin) (VIALE-A fase 3 randomiseret, og M14-358 fase 1 ikke-randomiseret).

I VIALE-A-studiet var de hyppigste bivirkninger (≥ 20 %) af alle grader hos patienter, som fik venetoclax i kombination med azacitidin, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni, kvalme, diarré, opkastning, anæmi, træthed, pneumoni, hypokaliæmi og nedsat appetit.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) hos patienter, som fik venetoclax i kombination med azacitidin, var febril neutropeni, pneumoni, sepsis og blødning.

I M14-358-studiet var de hyppigste bivirkninger (≥ 20 %) af alle grader hos patienter, som fik venetoclax i kombination med decitabin, trombocytopeni, febril neutropeni, kvalme, blødning, pneumoni, diarré, træthed, svimmelhed/synkope, opkastning, neutropeni, hypotension, hypokaliæmi, nedsat appetit, hovedpine, abdominalsmerter og anæmi. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) var febril neutropeni, pneumoni, bakteriæmi og sepsis.

30-dages mortalitetsraten i VIALE-A-studiet var 7,4 % (21/283) med venetoclax i kombination med azacitidin og 6,3 % (9/144) i placebo med azacitidin-armen.

30-dages mortalitetsraten i M14-358-studiet med venetoclax i kombination med decitabin var 6,5 % (2/31).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Kronisk lymfatisk leukæmi

Hyppigheden af bivirkninger ved Venclyxto, enten i kombination med obinutuzumab, rituximab eller som monoterapi, hos patienter med CLL er vist i tabel 8.

Tabel 8: Bivirkninger rapporteret hos patienter med CLL, der har fået venetoclax-behandling

Systemorganklasse	Hyppighed	Alle grader[a]	Grad ≥3[a]
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni Infektioner i de øvre luftveje	
	Almindelig	Sepsis Urinvejsinfektion	Sepsis Pneumoni Urinvejsinfektion Infektioner i de øvre luftveje
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni Anæmi Lymfopeni	Neutropeni Anæmi
	Almindelig	Febril neutropeni	Febril neutropeni Lymfopeni
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyperkaliæmi Hyperfosfatæmi Hypokalcæmi	
	Almindelig	Tumorlysesyndrom Hyperurikæmi	Tumorlysesyndrom Hyperkaliæmi Hyperfosfatæmi Hypokalcæmi Hyperurikæmi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré Opkastning Kvalme Obstipation	
	Almindelig		Diarré Opkastning Kvalme
	Ikke almindelig		Obstipation

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	
	Almindelig		Træthed
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet	
	Ikke almindelig		Forhøjet kreatinin i blodet
[a]Kun den højest observerede hyppighed i studierne er rapporteret (baseret på studierne CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 og M12-175).			

Akut myeloid leukæmi
Hyppigheden af bivirkninger ved Venclyxto i kombination med et hypometylerende middel hos patienter med AML er vist i tabel 9.

Tabel 9: Bivirkninger rapporteret hos patienter med AML, der har fået venetoclax-behandling

Systemorganklasse	Hyppighed	Alle grader[a]	Grad ≥ 3[a]
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni[b] Sepsis[b] Urinvejsinfektion	Pneumoni[b] Sepsis[b]
	Almindelig		Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni[b] Febril neutropeni Anæmi[b] Trombocytopeni[b]	Neutropeni[b] Febril neutropeni Anæmi[b] Trombocytopeni[b]
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypokaliæmi Nedsat appetit	Hypokaliæmi
	Almindelig	Tumorlysesyndrom	Nedsat appetit
	Ikke almindelig		Tumorlysesyndrom
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed/synkope[b] Hovedpine	
	Almindelig		Svimmelhed/synkope[b]
	Ikke almindelig		Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension Blødning[b]	Blødning[b]
	Almindelig		Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø	
	Almindelig		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Diarré Opkastning Stomatit Abdominalsmerter	
	Almindelig		Kvalme Diarré Opkastning
	Ikke almindelig		Stomatit
Lever og galdeveje	Almindelig	Kolecystit/cholelithiasis[b]	Kolecystit/cholelithiasis[b]
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi	
	Ikke almindelig		Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed Asteni	
	Almindelig		Træthed Asteni

Undersøgelser	Meget almindelig	Vægttab Øget bilirubin i blodet	
	Almindelig		Vægttab Øget bilirubin i blodet
[a]Kun den højest observerede hyppighed i studierne er rapporteret (baseret på studierne VIALE-A og M14-358). [b]Omfatter flere bivirkningstermer.			

<u>*Seponering og dosisreduktion på grund af bivirkninger*</u>

Kronisk lymfatisk leukæmi

I henholdvis MURANO- og CLL14-studiet forekom seponering på grund af bivirkninger hos 16% af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og obinutuzumab eller rituximab. 11 % af patienterne i monoterapi-studierne med venetoclax seponerede på grund af bivirkninger.

Dosisreduktion på grund af bivirkninger forekom hos 21% af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og obinutuzumab i CLL14-studiet, hos 15 % af patienterne, som blev behandlet med kombinationen af venetoclax og rituximab i MURANO-studiet og hos 14 % af patienterne behandlet med venetoclax i monoterapi-studierne.

Doseringsafbrydelse på grund af bivirkninger forekom hos 74% af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og obinutuzumab i CLL14-studiet og hos 71% af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og rituximab i MURANO-studiet: den mest almindelige bivirkning, som førte til afbrydelse af venetoclax-dosis, var neutropeni (41% og 43% i henholdsvis CLL14- og MURANO-studiet). I monoterapi-studierne med venetoclax, forekom doseringsafbrydelse på grund af bivirkninger i 40% af patienterne; neutropeni (5%) var den mest almindelige bivirkning, som førte til doseringsafbrydelse.

Akut myeloid leukæmi

I VIALE-A-studiet forekom seponering af venetoclax på grund af bivirkninger hos 24 % af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og azacitidin. Dosisreduktion af venetoclax på grund af bivirkninger forekom hos 2 % af patienterne. Doseringsafbrydelse af venetoclax på grund af bivirkninger forekom hos 72 % af patienterne. Blandt patienter, som opnåede knoglemarvsclearance for leukæmi, gennemgik 53 % dosisafbrydelser for ANC < 500/mikroliter. De mest almindelige bivirkninger, som medførte doseringsafbrydelse (> 10 %) af venetoclax, var febril neutropeni, neutropeni, pneumoni og trombocytopeni.

I M14-358-studiet forekom seponering på grund af bivirkninger hos 26 % af patienterne behandlet med kombinationen af venetoclax og decitabin. Dosisreduktion på grund af bivirkninger forekom hos 6 % af patienterne. Doseringsafbrydelse på grund af bivirkninger forekom hos 65 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger, der førte til doseringsafbrydelse (≥ 5 %) af venetoclax, var febril neutropeni, neutropeni/nedsat neutrofiltal, pneumoni, nedsat trombocyttal og nedsat leukocyttal.

<u>Beskrivelse af udvalgte bivirkninger</u>

<u>*Tumorlysesyndrom*</u>

Tumorlysesyndrom er en væsentlig risiko i forbindelse med behandlingsstart af venetoclax.

Kronisk lymfatisk leukæmi

I de indledende fase 1-studier til dosisbestemmelse, der havde en kortere (2-3 ugers) titreringsfase og en højere startdosis, var incidensen af tumorlysesyndrom 13 % (10/77; 5 tilfælde af tumorlysesyndrom

i henhold til laboratorieværdier, 5 tilfælde af klinisk tumorlysesyndrom), herunder 2 tilfælde med dødelig udgang og 3 tilfælde med akut nyresvigt, hvoraf 1 var dialysekrævende.

Risikoen for tumorlysesyndrom blev mindsket efter ændring af doseringsregimet og af de profylaktiske og monitoreringsmæssige foranstaltninger. I de kliniske studier med venetoclax blev patienter med en eller flere lymfeknuder ≥ 10 cm og patienter med ALC ≥ 25 x 10^9/l plus en eller flere lymfeknuder ≥ 5 cm indlagt for at muliggøre mere intensiv hydrering og monitorering den første dag efter dosering af 20 mg og 50 mg i dosistitreringsfasen (se pkt. 4.2).

Hos 168 patienter med CLL i studierne M13-982 og M14-032, der begyndte med en daglig dosis på 20 mg og steg til en daglig dosis på 400 mg i løbet af 5 uger, var frekvensen af tumorlysesyndrom 2 %. Alle tilfælde af tumorlysesyndrom blev identificeret ud fra laboratorieværdier (unormale værdier, der opfyldte ≥ 2 af følgende kriterier inden for et indbyrdes interval på 24 timer: kalium > 6 mmol/l, urinsyre > 476 µmol/l, calcium < 1,75 mmol/l eller phosphat > 1,5 mmol/l, eller som blev rapporteret som tilfælde af tumorlysesyndrom) og sås hos patienter, der havde en eller flere lymfeknuder ≥ 5 cm eller ALC ≥ 25 x 10^9/l. Der sås ingen tilfælde af tumorlysesyndrom med kliniske konsekvenser som f.eks. akut nyresvigt, hjertearytmier eller pludselig død og/eller krampeanfald hos disse patienter. Alle patienterne havde CrCl ≥ 50 ml/min.

I det åbne, randomiserede fase 3-studie (MURANO), var incidensen af TLS 3% (6/194) hos patienter behandlet med venetoclax + rituximab. Efter 77/389 patienter var indrulleret i studiet, blev protokollen ændret til at indeholde den nuværende TLS profylakse og de monitoreringsforanstaltninger beskrevet i Dosering (se pkt. 4.2). Alle tilfælde af TLS forekom i venetoclax-dosistitreringsfasen og aftog inden for 2 dage. Alle seks patienter gennemførte dosistitreringen og opnåede den anbefalede daglige dosis på 400 mg venetoclax. Der blev ikke observeret nogen klinisk TLS hos patienter, som fulgte den nuværende 5-ugers dosistitreringsplan og TLS profylakse og monitoreringsforanstaltninger (se pkt. 4.2). Frekvensen af grad ≥3 unormale laboratorieværdier relevante for TLS var hyperkaliæmi 1%, hyperfosfatæmi 1% og hyperurikæmi 1%.

I det åbne, randomiserede fase 3-studie (CLL14), var incidensen af TLS 1,4% (3/312) hos patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab. Alle tre tilfælde af TLS fortog sig og førte ikke til tilbagetrækning fra studiet. Administration af obinutuzumab blev udskudt i to tilfælde på grund af TLS.

Ved overvågning efter markedsføring er der rapporteret om tumorlysesyndrom, herunder dødelige tilfælde, efter en enkelt dosis venetoclax på 20 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Akut myeloid leukæmi

I det randomiserede fase 3-studie (VIALE-A) med venetoclax i kombination med azacitidin var incidensen af TLS 1,1 % (3/283, 1 klinisk TLS). Studiet krævede reduktion af leukocyttal til < 25 x 10^9/l før behandlingsstart med venetoclax og en dosistitreringsplan foruden standardforanstaltninger vedrørende profylakse og monitorering (se pkt. 4.2). Alle tilfælde af TLS forekom under dosistitrering.

I M14-358-studiet blev der ikke rapporteret nogen hændelser med laboratorieværdier for klinisk TLS med venetoclax i kombination med decitabin.

<u>*Neutropeni og infektioner*</u>

Neutropeni er en risiko ved Venclyxto-behandling.

Kronisk lymfatisk leukæmi

I CLL14-studiet, blev neutropeni (alle grader) rappoteret hos 58% af patienterne i venetoclax + obinutuzumab armen; 41% af patienterne behandlet med venetoclax + obinutuzumab

oplevede doseringsafbrydelse og 2% af patienterne seponerede venetoclax på grund af neutropeni. Der blev rapporteret grad 3 neutropeni hos 25% af patienterne og grad 4 neutropeni hos 28% af patienterne. Den mediane varighed af grad 3 og 4 neutropeni var 22 dage (interval: 2 til 363 dage). Febril neutropeni blev rapporteret hos 6% af patienterne, grad ≥3 infektioner hos 19% og alvorlige infektioner hos 19% af patienterne. Dødsfald på grund af infektion forekom hos 1,9% af patienterne i behandling og hos 1,9% af patienterne efter seponering af behandling.

I MURANO-studiet, blev neutropeni (alle grader) rapporteret hos 61% af patienterne i venetoclax + rituximab-armen. 43 procent af patienterne behandlet med venetoclax + rituximab oplevede afbrydelse af dosering og 3% af patienterne seponerede venetoclax på grund af neutropeni. Der blev rapporteret grad 3 neutropeni hos 32% af patienterne og grad 4 neutropeni hos 26% af patienterne. Den gennemsnitlige varighed af grad 3 og 4 neutropeni var 8 dage (interval: 1 til 712 dage). Ved venetoclax + rituximab behandling blev febril neutropeni rapporteret hos 4% af patienterne, grad ≥3 infektioner hos 18% og alvorlige infektioner hos 21% af patienterne.

Akut myeloid leukæmi

I VIALE-A-studiet blev grad ≥ 3 neutropeni rapporteret hos 45 % af patienterne. Følgende blev også rapporteret i venetoclax + azacitidin-armen *versus* placebo + azacitidin-armen: febril neutropeni 42 % *versus* 19 %, grad ≥ 3 infektioner 64 % *versus* 51 % og alvorlige infektioner 57 % *versus* 44%.

I M14-358-studiet blev neutropeni rapporteret hos 35 % (alle grader) og 35 % (grad 3 eller 4) af patienterne i venetoclax + decitabin-armen.

Pædiatrisk population
Sikkerhedsprofilen for venetoclax hos pædiatriske patienter er baseret på data fra et åbent fase 1-studie (M13-833) med 140 pædiatriske og unge voksne patienter med recidiverende eller refraktære maligniteter (se pkt. 5.1). Der blev ikke identificeret nogen nye risici eller sikkerhedsproblemer i studiet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot til venetoclax. Patienter, der har fået en overdosis, skal monitoreres nøje og have passende understøttende behandling. I dosistitreringsfasen skal behandlingen afbrydes, og patienterne monitoreres nøje for tegn og symptomer på tumorlysesyndrom (feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, forvirring, åndenød, krampeanfald, uregelmæssig hjertefrekvens, mørk eller grumset urin, usædvanlig træthed, muskel- eller ledsmerter, abdominalsmerter og udspilet abdomen) og anden toksicitet (se pkt. 4.2). Dialyse kan ikke fjerne venetoclax.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX52

Virkningsmekanisme

Venetoclax er en potent, selektiv hæmmer af B-celle-lymfom (BCL)-2, et anti-apoptotisk protein. Overekspression af BCL-2 er påvist i CLL- og AML-celler, hvor det medierer tumorcellernes overlevelse og er blevet forbundet med resistens over for kemoterapeutika. Venetoclax binder direkte til BCL-2-proteinets BH3-bindende sted og fortrænger pro-apoptotiske proteiner, der indeholder en BH3-sekvens, som BIM og initierer dermed permeabilisering af mitokondriets ydre membran (MOMP), caspase-aktivering og programmeret celledød. I prækliniske studier har venetoclax vist cytotoksisk aktivitet i tumorceller, der har overekspression af BCL-2.

Farmakodynamisk virkning

Hjertets elektrofysiologi
Virkningen af multiple venetoclax-doser på op til 1.200 mg én gang dagligt på QTc-intervaller blev vurderet i et åbent enkeltgruppestudie med 176 patienter. Venetoclax havde ingen indvirkning på QTc-intervallet, og der var ingen relation mellem venetoclax-eksponering og ændring i QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kronisk lymfatisk leukæmi

Venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af patienter med tidligere ubehandlet CLL – studie BO25323 (CLL14)

Et randomiseret (1:1), multicenter, åbent fase-3 studie evaluerede virkning og sikkerhed af venetoclax + obinutuzumab overfor obinutuzumab + chlorambucil hos patienter med tidligere ubehandlet CLL og komorbiditeter (*total Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] score > 6 eller kreatininclearance [CrCl] < 70 ml/min). Patienterne i studiet blev vurderet for risiko for TLS og modtog relevant profylakse inden administration af obinutuzumab. Alle patienter fik 100 mg obinutuzumab på 1. dag i 1. cyklus, efterfulgt af 900 mg som kunne administreres dag 1 eller dag 2, herefter 1000 mg doser på dag 8 og dag 15 i cyklus 1, og på dag 1 i hver af de efterfølgende cykler, i ialt 6 cykler. På dag 22 i cyklus 1, påbegyndte patienterne i venetoclax + obinutuzumab armen 5-ugers dosistitreringsplanen for venetoclax, fortsættende til og med dag 28 i cyklus 2. Efter gennemførelse af dosistitreringsplanen, fortsatte patienterne med venetoclax 400 mg en gang dagligt fra 3. cyklus 1. dag indtil den sidste dag i cyklus 12. Hver cyklus var 28 dage. Patienter, som blev randomiseret til obinutuzumab + chlorambucil armen, fik 0,5 mg/kg oral chlorambucil på dag 1 og dag 15 i cyklus 1-12. Patienterne blev fortsat fulgt for sygdomsprogression og samlet overlevelse (OS) efter gennemførsel af behandling.

Baseline demografi og sygdomskarakteristika var sammenlignelige mellem studiets arme. Medianalderen var 72 år (interval: 41 til 89 år), 89% var hvide og 67% var mænd; 36% og 43% var henholdsvis Binet stadie B og C. Median CIRS score var 8,0 (interval 0 til 28) og 58% af patienterne havde CrCl < 70 ml/min. Der blev påvist 17p-deletion hos 8% af patienterne, *TP53*-mutation hos 10%, 11q-deletion hos 19% og og umuteret *IgVH* gen hos 57%. Den mediane opfølgningstid til primæranalysen var 28 måneder (interval: 0 til 36 måneder).

Ved *baseline* var det mediane lymfocyttal 55 x 10^9 celler/l i begge studie-arme. På dag 15 i cyklus 1 var det mediane tal faldet til 1,03 x 10^9 celler/l (interval: 0,2-43,4 x 10^9 celler/l) i obinutuzumab + chlorambucil armen og 1,27 x 10^9 celler/l (interval: 0,2-83,7 x 10^9 celler/l) i venetoclax + obinutuzumab armen.

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev vurderet af investigatorer ved anvendelse af *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) opdaterede *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) retningslinjer (2008).

På tidspunktet for den primære analyse (skæringsdato for data 17. august 2018) havde 14 % (30/216) af patienterne i venetoclax + obinutuzumab-armen oplevet en PFS-hændelse med sygdomsprogression eller dødsfald sammenlignet med 36 % (77/216) i obinutuzumab + chlorambucil-armen, vurderet af

investigatorer (hazard ratio [HR]: 0,35 [95 % konfidensinterval [KI]: 0,23; 0,53]; p<0,0001, stratificeret log-rank-test). Median PFS blev ikke opnået i nogen af studiets arme.

Progressionsfri overlevelse blev også vurderet af en uafhængig review-komité (IRC) og var i overensstemmelse med den investigatorvurderede PFS.

Investigatorvurderet samlet responsrate (ORR) var 85 % (95 % KI: 79,2; 89,2) og 71 % (95 % KI: 64,8; 77,2) i henholdsvis venetoclax + obinutuzumab- og obinutuzumab + chlorambucil-armen (p=0,0007, Cochran-Mantel-Haenszel test). Investigatorvurderet rate for komplet remission + komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration (CR + CRi) var 50 % og 23 % i henholdsvis venetoclax + obinutuzumab- og obinutuzumab + chlorambucil-armen (p<0,0001, Cochran-Mantel-Haenszel test).

Minimal restsygdom (MRD) ved behandlingens afslutning blev vurderet ved brug af allel-specifik oligonukleotid polymerasekædereaktion (ASO-PCR)-assay. MRD-negativitet blev defineret som under én CLL-celle pr. 10^4 leukocytter. MRD-negativitetsrater i det perifere blod var 76 % (95 % KI: 69,2; 81,1) i venetoclax + obinutuzumab-armen sammenlignet med 35 % (95 % KI: 28,8; 42,0) i obinutuzumab + chlorambucil-armen (p<0,0001). Pr. protokol skulle MRD i knoglemarv kun vurderes hos patienter, som responderede (CR/CRi og partiel remission [PR]). MRD-negativitetsrater i knoglemarven var 57 % (95 % KI: 50,1; 63,6) i venetoclax + obinutuzumab-armen og 17 % (95 % KI: 12,4; 22,8) i obinutuzumab + chlorambucil-armen (p<0,0001).

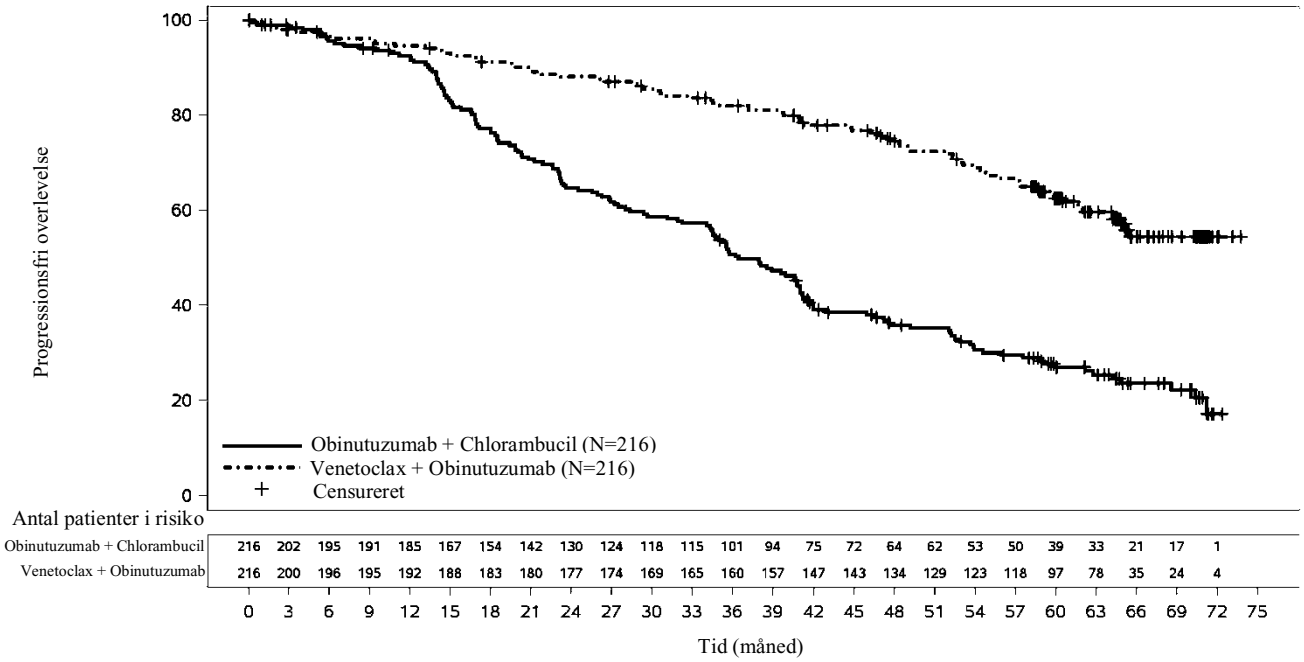
Opfølgning ved 65 måneder

Virkningen blev vurderet efter en median opfølgning på 65 måneder (skæringsdato for data 8. november 2021). Virkningsresultater for CLL14 opfølgning ved 65 måneder vises i tabel 10. Kaplan-Meier-kurven over investigatorvurderet PFS er vist i figur 1.

Tabel 10: Investigatorvurderede virkningsresultater i CLL14 (opfølgning ved 65 måneder)

Endepunkt	**Venetoclax + obinutuzumab N = 216**	**Obinutuzumab + chlorambucil N = 216**
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	80 (37)	150 (69)
Median, måneder (95 % KI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Hazard ratio, stratificeret (95 % KI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Samlet overlevelse		
Antal hændelser (%)	40 (19)	57 (26)
Hazard ratio, stratificeret (95 % KI)	0,72 (0,48; 1,09)	
KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar; NR = ikke opnået		

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (*intent-to-treat population*) i CLL14 med opfølgning ved 65 måneder



Der blev observeret fordelagtig PFS med venetoclax + obinutuzumab overfor obinutuzumab + chlorambucil behandling på tværs af alle undergrupper af evaluerede patienter, herunder højrisikopatienter med deletion-17p og/eller *TP53*-mutation og/eller umuteret *IgVH*.

Venetoclax i kombination med rituximab til behandling af patienter med CLL, der *har fået mindst en tidligere behandling – studie GO28667 (MURANO)*

Et randomiseret (1:1), multicenter, åbent fase-3 studie evaluerede virkning og sikkerhed af venetoclax + rituximab overfor bendamustin + rituximab hos patienter med tidligere behandlet CLL. Patienterne i venetoclax + rituximab-armen gennemførte Venclyxtos 5-ugers dosistitreringsplan og fik så 400 mg én gang dagligt i 24 måneder fra 1. dag i 1. rituximab-cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Rituximab blev initieret efter 5-ugers dosistitreringsplanen med 375 mg/m^2 i cyklus 1 og 500 mg/m^2 i cyklus 2-6. Hver cyklus var 28 dage. Patienterne, som blev randomiseret til bendamustin + rituximab, fik bendamustin 70 mg/m^2 på dag 1 og 2 i 6 cykler og rituximab, som beskrevet ovenfor.

Medianalderen var 65 år (interval: 22-85); 74% var mænd og 97% var hvide. Mediantiden efter diagnosen var 6,7 år (interval: 0,3-29,5). Det mediane antal tidligere behandlinger var 1 (interval: 1-5); og inkluderede alkylerende stoffer (94%), anti-CD20 antistoffer (77%), B-celle receptor-hæmmere (2%) og tidligere behandling med purin-analoger (81%, inklusive 55% fludarabin + cyclophosphamid + rituximab (FCR)). Ved *baseline* havde 47% af patienterne en eller flere lymfeknuder ≥5 cm og 68% havde ALC ≥25 x 10^9/l. Der blev påvist 17p-deletion hos 27% af patienterne, *TP53*-mutation hos 26%, 11q-deletion hos 37% og umuteret *IgVH* gen hos 68%. Den mediane opfølgningstid til primær analyse var 23,8 måneder (interval: 0,0-37,4 måneder).

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev vurderet af investigator ved brug af IWCLL opdaterede NCI-WG retningslinier (2008).

På tidspunktet for den primære analyse (skæringsdato for data 8. maj 2017) havde 16% (32/194) af patienterne i venetoclax + rituximab-armen oplevet en PFS-hændelse, sammenlignet med 58% (114/195) i bendamustin + rituximab-armen (HR: 0,17 [95% KI: 0,11, 0,25]; p<0,0001, stratificeret log-rank-test). PFS-hændelserne omfattede 21 tilfælde af sygdomsprogression og 11 dødsfald i venetoclax + rituximab-armen, og 98 tilfælde af sygdomsprogression og 16 dødsfald i bendamustin +

rituximab-armen. Median PFS blev ikke opnået i venetoclax + rituximab-armen og var 17,0 måneder (95% KI: 15,5, 21,6) i bendamustin + rituximab-armen.

12- og 24-måneders PFS-estimater var henholdsvis 93% (95% KI: 89,1; 96,4) og 85%; (95% KI: 79,1; 90,6) i venetoclax + rituximab-armen og 73% (95% KI: 65,9; 79,1) og 36%; (95% KI: 28,5, 44,0) i bendamustin + rituximab-armen.

Virkningsresultater for den primære analyse blev også vurderet af en IRC og viste en statistisk signifikant reduktion på 81% i risikoen for progression eller død hos patienter behandlet med venetoclax + rituximab (HR: 0,19 [95% KI: 0,13; 0,28]; p<0,0001).

Investigatorvurderet ORR for patienter behandlet med venetoclax + rituximab var 93% (95% KI: 88,8, 96,4), med en CR + CRi-rate på 27%, nodulær partiel remission (nPR) rate på 3% og PR-rate på 63%. For patienter behandlet med bendamustin + rituximab var ORR 68% (95% KI: 60,6, 74,2), med en CR + CRi-rate på 8%, nPR-rate på 6% og PR-rate på 53%. Median varighed af respons (DOR) blev ikke opnået ved median opfølgning i op til omkring 23,8 måneder. Den IRC-vurderede ORR for patienter behandlet med venetoclax + rituximab var 92% (95% CI: 87,6, 95,6), med en CR + CRi-rate på 8%, nPR-rate på 2% og PR-rate på 82%. For patienter behandlet med bendamustin + rituximab var IRC-vurderet ORR 72% (95% KI: 65,5, 78,5), med en CR + CRi-rate på 4%, nPR-rate på 1% og PR-rate på 68%. Forskellen mellem IRC- og investigatorvurderet CR-rate skyldtes fortolkningen af resterende adenopati på CT-skanninger. Atten patienter i venetoclax + rituximab-armen og 3 patienter i bendamustin + rituximab-armen havde negativ knoglemarv og lymfeknuder < 2 cm.

MRD ved afslutningen af kombinationsbehandlingen blev vurderet ved brug af ASO-PCR og/eller flowcytometri. MRD-negativitet blev defineret som under én CLL-celle pr. 10^4 leukocytter. MRD-negativitetsrater i det perifere blod var 62% (95% KI: 55,2, 69,2) i venetoclax + rituximab-armen sammenlignet med 13% (95% KI: 8,9; 18,9) i bendamustin + rituximab-armen. Af dem med tilgængelige MRD testresultater i det perifere blod viste 72% (121/167) i venetoclax + rituximab-armen og 20% (26/128) i bendamustin + rituximab-armen sig at være MRD-negative. MRD-negativitetsrater i knoglemarven var 16% (95% KI: 10,7; 21,3) i venetoclax + rituximab-armen og 1% (95% KI: 0,1; 3,7) i bendamustin + rituximab-armen. Af dem med tilgængelige MRD testresultater i knoglemarv viste 77% (30/39) i venetoclax + rituximab-armen og 7% (2/30) i bendamustin + rituximab-armen sig at være MRD-negative.

Median OS blev ikke opnået i nogen af behandlingsarmene. Dødsfald forekom hos 8% (15/194) af patienterne behandlet med venetoclax + rituximab og 14% (27/195) af patienterne behandlet med bendamustin + rituximab (hazard-ratio: 0,48 [95% KI: 0,25; 0,90]).

Ved skæringsdatoen for data havde 12% (23/194) af patienterne i venetoclax + rituximab-armen og 43% (83/195) af patienterne i bendamustin + rituximab-armen påbegyndt en ny anti-leukæmi-behandling eller var afgået ved døden (stratificeret hazard-ratio: 0,19; [95% KI: 0,12; 0,31]). Mediantiden til ny anti-leukæmi-behandling eller død blev ikke opnået i venetoclax + rituximab-armen og var 26,4 måneder i bendamustin + rituximab-armen.

Opfølgning ved 59 måneder

Virkningen blev vurderet efter en median opfølgning på 59 måneder (skæringsdato for data 8. maj 2020). Virkningsresultater for MURANO opfølgning ved 59 måneder vises i tabel 11.

Tabel 11: Investigatorvurderede virkningsresultater i MURANO (opfølgning ved 59 måneder)

Endepunkt	**Venetoclax + rituximab N = 194**	**Bendamustin + rituximab N = 195**
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)[a]	101 (52)	167 (86)
Median, måneder (95% KI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Hazard-ratio, stratificeret (95% KI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal hændelser (%)	32 (16)	64 (33)
Hazard ratio (95% KI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60-måneders estimat % (95% KI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Tid til næste anti-leukæmi-behandling		
Antal hændelser (%)[b]	89 (46)	149 (76)
Median, måneder (95% KI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Hazard-ratio, stratificeret (95% KI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD-negativitet[c]		
Perifert blod ved behandlingsafslutning, n (%)[d]	83 (64)	NA[f]
3-års PFS-estimat fra behandlingsafslutning, % (95% KI)[e]	61 (47,3; 75,2)	NA[f]
3-års OS-estimat fra behandlingsafslutning, % (95% KI)[e]	95 (90,0; 100,0)	NA[f]

KI = konfidensinterval; MRD = minimal restsygdom; NE = ikke evaluerbar; OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse; NA = ikke relevant.

[a]87 og 14 hændelser i venetoclax + rituximab-armen skyldtes sygdomsprogression og død, sammenlignet med henholdsvis 148 og 19 hændelser i bendamustin + rituximab-armen.

[b]68 og 21 hændelser i venetoclax + rituximab-armen skyldtes patienter, som påbegyndte en ny anti-leukæmi-behandling og dødsfald, sammenlignet med henholdsvis 123 og 26 hændelser i bendamustin + rituximab-armen.

[c]Minimal restsygdom blev vurderet ved brug af allel-specifik oligonukleotid polymerase kædereaktion (ASO-PCR) og/eller flowcytometri. Skæringspunktet for negativ status var én CLL-celle pr. 10^4 leukocytter.

[d]Hos patienter, som gennemførte venetoclax-behandling uden progression (130 patienter).

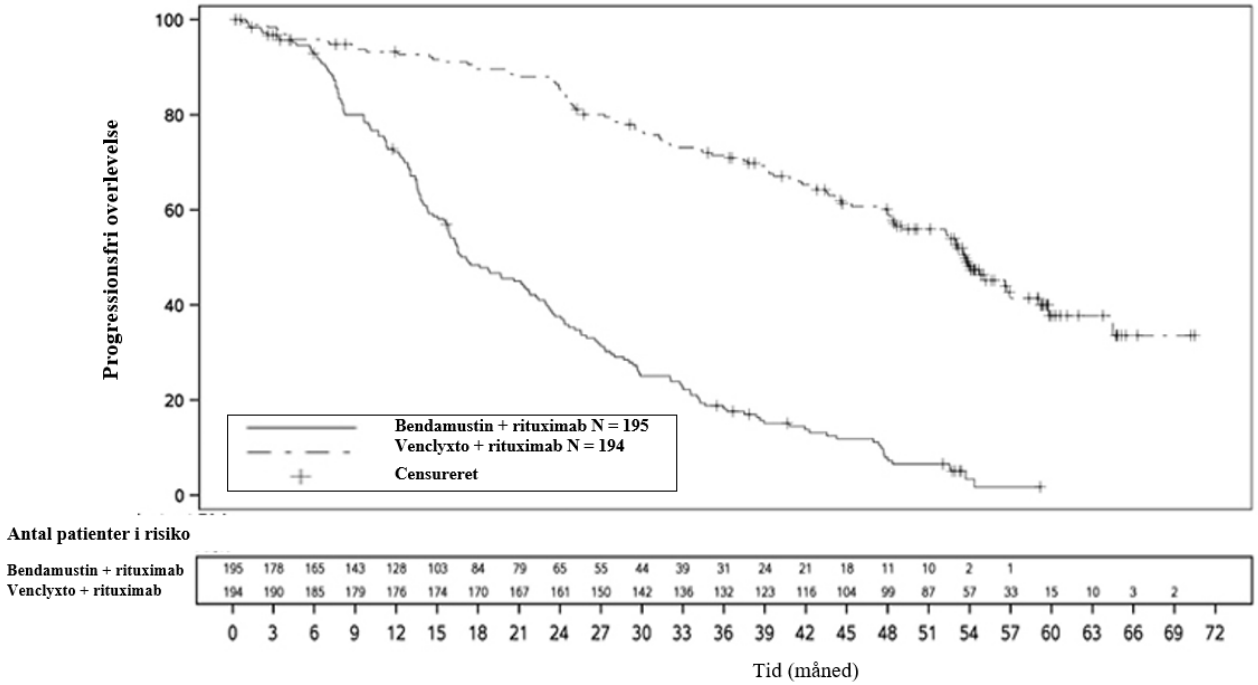
[d]Hos patienter, som gennemførte venetoclax-behandling uden progression og var MRD-negative (83 patienter).

[f]Ingen ækvivalent til besøg ved afslutning af behandling i bendamustin + rituximab-armen.

I alt gennemførte 130 patienter i venetoclax + rituximab-armen 2 års venetoclax-behandling uden progression. For disse patienter var 3-års PFS-estimatet efter behandling 51% (95% KI: 40,2; 61,9).

Kaplan-Meier-kurven over investigatorvurderet PFS er vist i figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (*intent-to-treat population*) i MURANO (skæringsdato for data 8. maj 2020) med opfølgning ved 59 måneder.

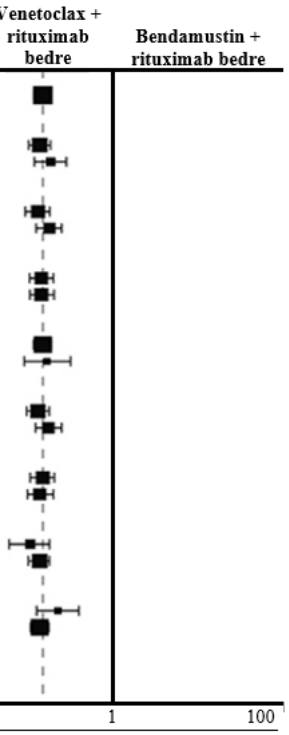


Resultater af undergruppe-analyser

Den observerede PFS-fordel af venetoclax + rituximab sammenlignet med bendamustin + rituximab blev observeret konsistent på tværs af alle undergrupper af evaluerede patienter, herunder højrisikopatienter med deletion-17p/*TP53*-mutation og/eller umuteret *IgVH* (figur 3).

Figur 3: Forest-plot af investigatorvurderet progressionsfri overlevelse i undergrupper fra MURANO (skæringsdato for data 8. maj 2020) med opfølgning ved 59 måneder

Undergrupper	Total n	Bendamustin + rituximab (N = 195) n	Median (måneder)	Venetoclax + rituximab (N = 194) N	Median (måneder)	Hazard-ratio	95% Wald KI
Alle patienter	**389**	**195**	**17,0**	**194**	**53,6**	**0,21**	**(0,16; 0,27)**
Kromosom 17p-deletion (central)							
Normal	**250**	**123**	**21,6**	**127**	**55,1**	**0,19**	**(0,13; 0,27)**
Unormal	**92**	**46**	**14,6**	**46**	**47,9**	**0,27**	**(0,16; 0,45)**
***p53*-mutation og/eller 17p-deletion (central)**							
Umuteret	**201**	**95**	**22,9**	**106**	**56,6**	**0,18**	**(0,12; 0,26)**
Muteret	**147**	**75**	**14,2**	**72**	**45,3**	**0,26**	**(0,17; 0,38)**
Aldersgruppe 65 (år)							
< 65	**186**	**89**	**15,4**	**97**	**49,0**	**0,20**	**(0,14; 0,29)**
>= 65	**203**	**106**	**21,7**	**97**	**57,0**	**0,20**	**(0,14; 0,30)**
Aldersgruppe 75 (år)							
< 75	**336**	**171**	**16,4**	**165**	**53,5**	**0,21**	**(0,16; 0,28)**
>= 75	**53**	**24**	**20,0**	**29**	**64,5**	**0,24**	**(0,12; 0,51)**
Antal tidligere regimener							
1	**228**	**117**	**16,4**	**111**	**54,0**	**0,18**	**(0,13; 0,26)**
> 1	**161**	**78**	**18,6**	**83**	**53,1**	**0,25**	**(0,17; 0,38)**
Omfattende sygdom (lymfeknuder med største diameter)							
< 5 cm	**197**	**97**	**16,6**	**100**	**53,8**	**0,21**	**(0,14; 0,30)**
>= 5 cm	**172**	**88**	**15,8**	**84**	**48,4**	**0,19**	**(0,13; 0,29)**
IgVH*-mutationsstatus ved *baseline							
Muteret	**104**	**51**	**24,2**	**53**	**NE**	**0,14**	**(0,07; 0,26)**
Umuteret	**246**	**123**	**15,7**	**123**	**52,2**	**0,19**	**(0,13; 0,26)**
Refraktær mod relaps ved den seneste tidligere behandling							
Refraktær	**59**	**29**	**13,6**	**30**	**31,9**	**0,34**	**(0,17; 0,66)**
Relaps	**330**	**166**	**18,6**	**164**	**53,8**	**0,19**	**(0,14; 0,25)**

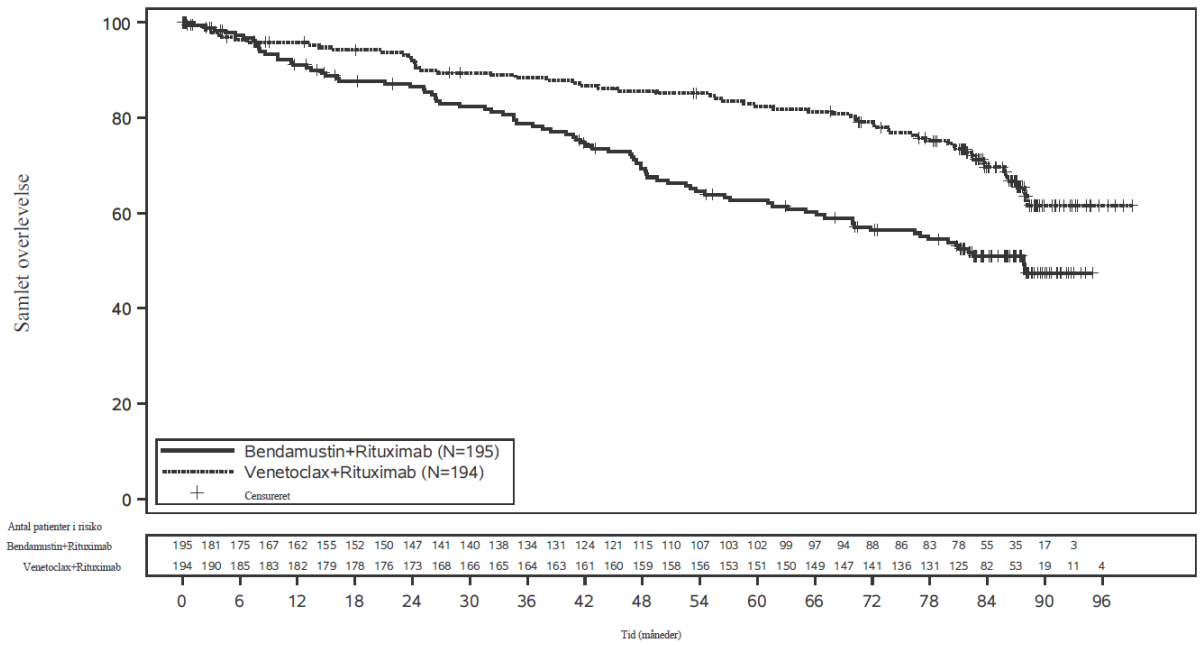


17p-deletion-status blev bestemt på baggrund af centrale laboratorietestresultater.
Ustratificeret hazard-ratio vises på X-aksen med en logaritmisk skala.
NE = ikke evaluerbar.

Endelig analyse af samlet overlevelse (opfølgning ved 86 måneder)

På tidspunktet for den endelige OS-analyse (skæringsdato for data 3. august 2022), var i alt 144 randomiserede patienter døde; 60/194 patienter (31%) i venetoclax + rituximab armen og 84/195 patienter (43%) i bendamustin + rituximab armen. Median OS blev ikke opnået i venetoclax + rituximab armen og var 88 måneder i bendamustin + rituximab armen. Den estimerede risko for død blev reduceret med 47% for patienter behandlet med venetoclax + rituximab (stratificeret HR = 0,53; 95% KI: 0,37; 0,74). Den endelige OS-analyse var ikke type 1 fejl kontrolleret. Kaplan-Meier-kurven over samlet overlevelse er vist i figur 4.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (*intent-to-treat population*) i MURANO (skæringsdato for data 3. august 2022) med opfølgning ved 86 måneder.



Venetoclax som monoterapi til behandling af patienter, der har kronisk lymfatisk leukæmi med 17p-deletion eller TP53-mutation – studie M13-982

Venetoclax sikkerhed og virkning blev vurderet i et åbent multicenterstudie med en enkelt gruppe (M13-982) hos 107 tidligere behandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi med 17p-deletion. Patienterne fulgte en 4-5 ugers titreringsplan med en initialdosis på 20 mg og stigning til 50 mg, 100 mg, 200 mg og endelig 400 mg én gang dagligt. Patienterne fortsatte med at få venetoclax 400 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianalderen var 67 år (interval: 37-85 år), 65 % var mænd, og 97 % var hvide. Mediantiden efter diagnosen var 6,8 år (interval: 0,1-32 år; N = 106). Det mediane antal tidligere behandlinger for kronisk lymfatisk leukæmi var 2 (interval: 1-10 behandlinger), 49,5 % var tidligere blevet behandlet med en nukleosidanalog, 38 % med rituximab og 94 % med et alkylerende middel (hvoraf 33 % tidligere var blevet behandlet med bendamustin). Ved *baseline* havde 53 % af patienterne én eller flere lymfeknuder ≥ 5 cm, og 51 % havde ALC ≥ 25 x 10^9/l. 37 % (34/91) af patienterne var fludarabin-refraktære, 81 % (30/37) havde umuteret IgVH-gen, og 72 % (60/83) havde *TP53*-mutation. Den mediane behandlingstid på evalueringstidspunktet var 12 måneder (interval: 0-22 måneder).

Det primære virkningsmål var den ORR vurderet af en IRC på baggrund af 2008-retningslinjerne fra IWCLL opdateret af NCI-WG. Virkningsresultaterne er vist i tabel 12. Virkningsdata er vist for 107 patienter med skæringsdato for data 30. april 2015. Yderligere 51 patienter indgik i en udvidet kohorte til vurdering af sikkerheden. Investigator-evaluerede virkningsresultater er vist for 158 patienter med en senere skæringsdato for data 10. juni 2016. Den mediane behandlingstid for de 158 patienter var 17 måneder (interval: 0 til 34 måneder).

Tabel 12: Virkningsresultater hos patienter med 17p-deletion, der tidligere er behandlet for kronisk lymfatisk leukæmi (studie M13-982)

Endepunkt	**Vurdering af uafhængig review-komité (N = 107)[a]**	**Investigators vurdering (N = 158)[b]**
Skæringsdato for data	30. april 2015	10. juni 2016
ORR, % (95 % KI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
Median DOR, måneder (95 % KI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % KI) 12-måneders estimat 24-måneders estimat	 72 (61,8; 79,8) NA	 77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
Median PFS, måneder (95 % KI)	NR	27,2 (21,9, NR)
Median TTR, måneder (interval)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
[a]En patient havde ikke 17p-deletion. [b]Inkluderer yderligere 51 patienter fra den udvidede kohorte til vurdering af sikkerheden KI = konfidensinterval; CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration; DOR = responsvarighed; nPR = nodulær PR; NA = ikke relevant; NR= ikke opnået; ORR = samlet responsrate; PFS= progressionsfri overlevelse; PR = partiel remission; TTR= tid til første respons		

Minimal restsygdom (MRD) blev vurderet ved hjælp af flowcytometri hos 93 ud af 158 patienter, der opnåedeCR, CRi eller PR med begrænset restsygdom efter behandling med venetoclax. MRD-negativitet blev defineret som et resultat under 0,0001 (< 1 CLL-celle pr. 10^4 leukocytter i prøven). 27 % (42/158) af patienterne var MRD-negative i det perifere blod, og heraf var 16 patienter også MRD-negative i knoglemarven.

Venetoclax som monoterapi til behandling af CLL-patienter, der har oplevet behandlingssvigt af en B-celle-receptor-hæmmer – studie M14-032

Venetoclax virkning og sikkerhed hos CLL-patienter, der tidligere havde oplevet behandlingssvigt af ibrutinib eller idelalisib, blev vurderet i et åbent, ikke-randomiseret fase 2-multicenterstudie (M14-032). Patienterne fik venetoclax i henhold til en anbefalet dosistitreringsplan. Patienterne fortsatte med at få venetoclax 400 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

På skæringsdatoen for data (26. juli 2017) var 127 patienter inkluderet og behandlet med venetoclax. Heraf havde 91 patienter tidligere fået ibrutinib (gruppe A), og 36 havde tidligere fået idelalisib (gruppe B). Medianalderen var 66 år (interval: 28-85 år), 70 % var mænd, og 92 % var hvide. Mediantiden efter diagnosen var 8,3 år (interval: 0,3-18,5 år; N = 96). Kromosomafvigelser var 11q-deletion (34 %, 43/127), 17p-deletion (40 %, 50/126), *TP53*-mutation (38 %, 26/68) og umuteret IgVH (78 %, 72/92). Ved *baseline* havde 41 % af patienterne én eller flere lymfeknuder ≥ 5 cm, og 31 % havde ALC ≥ 25 x 10^9/l. Det mediane antal tidligere cancerbehandlinger var 4 (interval: 1-15) for patienter i ibrutinib-gruppen og 3 (interval: 1-11) for patienter i idelalisib-gruppen. 65 % af patienterne havde tidligere fået behandling med en nukleosidanalog, 86 % med rituximab, 39 % med andre monoklonale antistoffer og 72 % med alkylerende stoffer (hvoraf 41 % havde fået bendamustin). På vurderingstidspunktet var den mediane behandlingsvarighed af venetoclax 14,3 måneder (interval: 0,1-31,4 måneder).

Det primære virkningstmål var ORR i henhold til IWCLL-opdaterede NCI-WG-retningslinjer. Der blev foretaget responsvurderinger efter 8 uger og efter 24 uger og derefter hver 12. uge.

Tabel 13: Virkningsresultater i henhold til investigators vurdering hos patienter, der havde oplevet behandlingssvigt af en B-celle-receptor-hæmmer (studie M14-032)

Endepunkt	**Gruppe A (behandlingssvigt ved ibrutinib) (N = 91)**	**Gruppe B (behandlingssvigt ved idelalisib) (N = 36)**	**I alt (N = 127)**
ORR, % (95 % KI)	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 % KI) 12-måneders estimat 24-måneders estimat	 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, måneder, median (95% KI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS % (95% KI) 12-måneders estimat	 91 (82,8; 95,4)	 94,2 (78,6; 98,5)	 92 (85,6; 95,6)
Median TTR, måneder (interval)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Status for 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation ORR, % (95 % KI)			
Ja	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nej	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
KI = konfidensinterval; CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration; nPR = nodulær PR; NR = Ikke opnået; ORR= den samlede responsrate, OS= samlet overlevelse; PFS= progressionsfri overlevelse , PR = partiel remission; TTR= tid til første respons.			

Virkningsdataene blev yderligere vurderet af en uafhængig review-komité (IRC), og de viste en samlet responsrate (ORR) på 70 % (gruppe A: 70 %, gruppe B: 69 %). Én patient (der havde oplevet behandlingssvigt ved ibrutinib) opnåede CRi. ORR for patienter med 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation var 72 % (33/46) (95 %) KI: 56,5; 84,0) i gruppe A og 67 % (8/12) (95 % KI: 34,9; 90,1) i gruppe B. For patienter uden 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation var ORR 69 % (31/45) (95 % KI: 53,4; 81,8) i gruppe A og 71 % (17/24) (95 % KI: 48,9; 87,4) i gruppe B.

Median OS og DOR var ikke nået efter en median opfølgning på omkring 14,3 måneder i gruppe A og 14,7 måneder i gruppe B.

25 % (32/127) af patienterne var MRD-negative i det perifere blod, inklusive 8 patienter, som også var MDR-negativ i knoglemarven.

Akut myeloid leukæmi

Venetoclax blev undersøgt hos voksne patienter, som var ≥ 75 år, eller som havde komorbiditeter, der udelukkede brugen af intensiv induktionskemoterapi baseret på mindst et af de følgende kriterier: Eastern Cooperative Oncology Grou (ECOG) funktionsstatus på 2-3 ved *baseline*, svær hjerte- eller lungekomorbiditet, moderat nedsat leverfunktion, kreatininclearance (CrCl) < 45 ml/min eller anden komorbiditet.

Venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af patienter med nydiagnosticeret AML – studie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A var et randomiseret (2:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, som vurderede virkning og sikkerhed af venetoclax i kombination med azacitidin hos patienter med nydiagnosticeret AML, der ikke var egnede til intensiv kemoterapi.

Patienter i VIALE-A fuldførte den 3-dages daglige titreringsplan til en endelig dosis på 400 mg én gang dagligt under den første 28-dages behandlingscyklus (se pkt. 4.2) og fik derefter venetoclax 400 mg oralt en gang dagligt i efterfølgende cykler. Azacitidin 75 mg/m^2 blev administreret enten intravenøst eller subkutant på dag 1-7 i hver 28-dages cyklus, begyndende fra cyklus 1 dag 1. Under titreringen fik patienterne TLS-profylakse og var indlagt på hospitalet til monitorering. Efter at knoglemarvsvurdering havde bekræftet en remission, defineret som mindre end 5 % leukæmiblaster med grad 4 cytopeni efter cyklus 1-behandling, blev venetoclax eller placebo afbrudt i op til 14 dage eller indtil ANC ≥ 500/mikroliter og trombocyttal ≥ 50 × 10^3/mikroliter. For patienter med resistent sygdom ved afslutningen af cyklus 1 blev der udført en knoglemarvsvurdering efter cyklus 2 eller 3 og som klinisk indiceret. Azacitidin blev genoptaget samme dag som venetoclax eller placebo efter afbrydelse (se pkt. 4.2). Dosisreduktion af azacitidin blev implementeret i det kliniske studie til håndtering af hæmatologisk toksicitet (se produktresuméet for azacitidin). Patienterne fortsatte med at få behandlingscykler indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 431 patienter blev randomiseret: 286 til venetoclax + azacitidin-armen og 145 til placebo + azacitidin-armen. *Baseline* demografi og sygdomskarakteristik var sammenlignelige mellem venetoclax + azacitidin- og placebo + azacitidin-armene. Samlet var medianalderen 76 år (interval: 49 til 91 år), 76 % var hvide, 60 % var mænd, og ECOG-funktionsstatus ved *baseline* var 0 eller 1 for 55 % af patienterne, 2 for 40 % af patienterne og 3 for 5 % af patienterne. 75 % af patienterne havde *de novo* AML, og 25 % havde sekundær AML. Ved *baseline* havde 29 % af patienterne knoglemarvsblasttal < 30 %, 22 % af patienterne havde knoglemarvsblasttal ≥ 30 % til < 50 %, og 49 % havde ≥ 50 %. Intermediær eller høj cytogenetisk risiko var til stede hos henholdsvis 63 % og 37 % af patienterne. Følgende mutationer blev identificeret: *TP53*-mutationer hos 21 % (52/249), *IDH1* og/eller *IDH2*-mutation hos 24 % (89/372), 9 % (34/372) med *IDH1*; 16 % (58/372) med *IDH2*, 16 % (51/314) med *FLT3* og 18 % (44/249) med *NPM1*.

Studiets primære virkningsmål var samlet overlevelse (OS), målt fra datoen for randomisering til død uanset årsag, og sammensat CR rate (komplet remission + komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtal [CR+CRi]). Den samlede mediane opfølgningstid på evalueringstidspunktet var 20,5 måneder (interval: < 0,1til30,7 måneder).

Venetoclax + azacitidin viste en reduktion på 34 % i risikoen for død sammenlignet med placebo + azacitidin (p < 0,001). Resultaterne er vist i tabel 14.

Tabel 14: Virkningsresultater i VIALE-A

Endepunkt	**Venetoclax + azacitidin**	**Placebo + azacitidin**
Samlet overlevelse[a]	(N = 286)	(N = 145)
Antal hændelser n (%)	161 (56)	109 (75)
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Hazard-ratio[b] (95 % KI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-værdi[b]	< 0,001	
CR+CRi-rate[c]	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (95 % KI)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
p-værdi[d]	< 0,001	

KI = Konfidensinterval; CR =(komplet remission) blev defineret som absolut neutrofiltal > 1.000/mikroliter, trombocytter > 100.000/mikroliter, uafhængighed af transfusion med røde blodlegemer og knoglemarv med < 5 % blaster. Fravær af cirkulerende blaster og blaster med Auer-stave; fravær af ekstramedullær sygdom; CRi = komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtal.

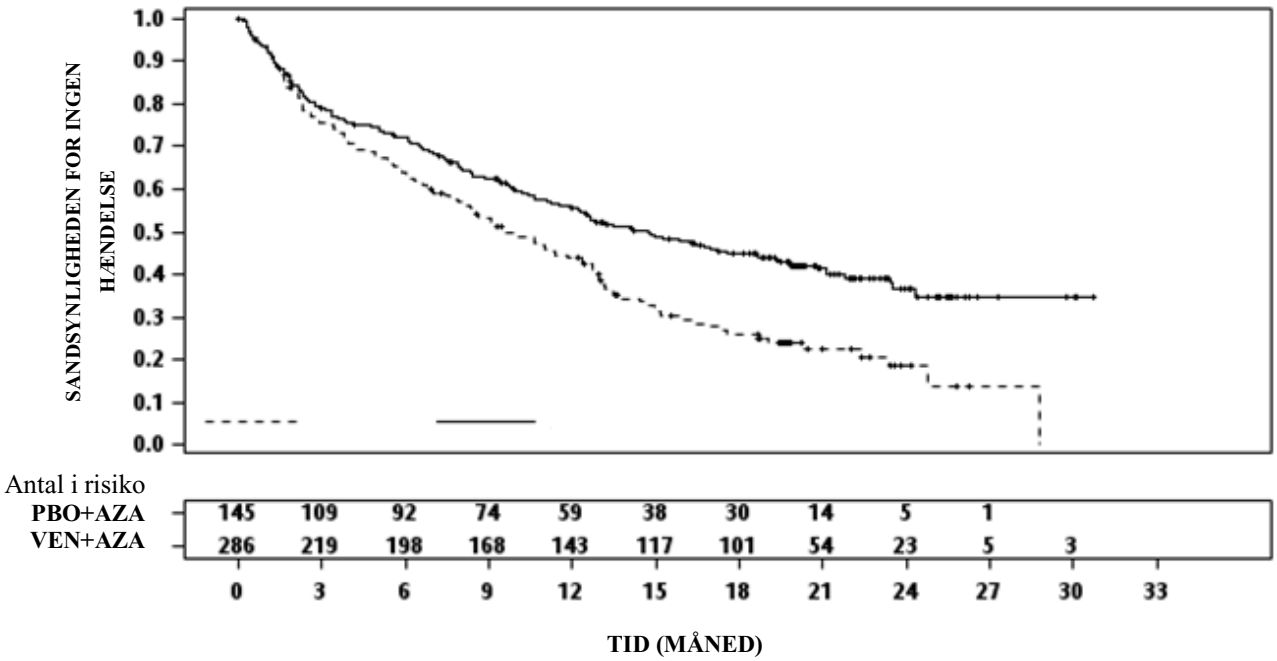
[a]Kaplan-Meier-estimat ved den anden foreløbige analyse (skæringsdato for data 4. januar 2020).

[b]Hazard-ratio-estimat (venetoclax +azacitidin *versus* placebo + azacitidin) er baseret på Cox-proportional hazards model stratificeret efter cytogenetik (intermediær risiko; høj risiko) og alder (18 til < 75, ≥ 75) som tildelt ved randomisering; p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter de samme faktorer.

[c]CR+CRi-raten er fra en planlagt foreløbig analyse af de første 226 patienter, der blev randomiseret, med 6 måneders opfølgning ved den første foreløbige analyse (skæringsdato for data 1. oktober 2018).

[d]P-værdien er fra Cochran-Mantel-Haenszel test stratificeret efter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetisk risiko (intermediær risiko; høj risiko) som tildelt ved randomisering.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i VIALE-A



Centrale sekundære virkningsmål præsenteres i tabel 15.

Tabel 15: Yderligere virkningsendepunkter i VIALE-A

Endepunkt	**Venetoclax + azacitidin N = 286**	**Placebo + azacitidin N = 145**
CR-rate		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95 % KI)	(31; 43)	(12; 25)
p-værdi[a]	< 0,001	
Median DOR[b], måneder	17,5	13,3
(95 % KI)	(15,3; -)	(8,5; 17,6)
CR+CRi-rate		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95 % KI)	(61; 72)	(21; 36)
Median DOR[b], måneder	17,5	13,4
(95 % KI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
CR+CRi-rate ved start af cyklus 2, n (%)	124 (43)	11 (8)
(95 % KI)	(38; 49)	(4; 13)
p-værdi[a]	< 0,001	
Transfusionsuafhængighedsrate, trombocytter		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95 % KI)	(63; 74)	(41; 58)
p-værdi[a]	< 0,001	
Transfusionsuafhængighedsrate, erytrocytter		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95 % KI)	(54; 66)	(27; 44)
p-værdi[a]	< 0,001	

CR+CRi MRD-responsrate[d] n (%) (95 % KI)	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
p-værdi[a]	< 0,001	
Hændelsesfri overlevelse Antal hændelser, n (%) Median EFS[e], måneder (95 % KI)	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
Hazard-ratio (95% KI)[c] p-værdi[c]	0,63 (0,50; 0,80) < 0,001	

KI = konfidensinterval; CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtal; DOR = responsvarighed; EFS = event-fri overlevelse; IDH = isocitratdehydrogenase; MRD = minimal/målbar residual sygdom; n = antal responser eller antal hændelser; - = ikke opnået.

CR (komplet remission) blev defineret som absolut neutrofiltal > 1.000/mikroliter, trombocytter > 100.000/mikroliter, uafhængighed af erytrocyttransfusion samt knoglemarv med < 5 % blaster. Fravær af cirkulerende blaster og blaster med Auer-stave; fravær af ekstramedullær sygdom.

Transfusionsuafhængighed blev defineret som en periode på mindst 56 på hinanden følgende dage (≥ 56 dage) uden nogen transfusion efter den første dosis forsøgsmedicin og ved eller før sidste dosis forsøgsmedicin + 30 dage, eller før relaps eller sygdomsprogression eller før påbegyndelse af efterbehandling, alt efter hvad der indtræffer først.

[a]P-værdien er fra Cochran-Mantel-Haenszel test stratificeret efter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetisk risiko (intermediær risiko; høj risiko) som tildelt ved randomisering.
[b]DOR (responsvarighed) blev defineret som tid fra første respons af CR for DOR af CR, fra første respons af CR eller CRi for DOR af CR+CRi, til den første dato for bekræftet morfologisk relaps, bekræftet progressiv sygdom eller død på grund af sygdomsprogression, alt efter hvad der indtraf først. Median DOR er fra Kaplan-Meier-estimatet.
[c]Hazard-ratio-estimat (venetoclax + azacitidin *versus* placebo + azacitidin) er baseret på Cox-proportional hazards model stratificeret efter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetik (intermediær risiko; høj risiko) som tildelt ved randomisering; p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter de samme faktorer.
[d] CR+CRi MRD responsrate er defineret som % af patienter, som opnåede CR eller CRi og udviste et MRD-respons på < 10^{-3} blaster i knoglemarv bedømt ved hjælp af et standardiseret, centralt, multifarvet flowcytometrisk assay.
[e]Kaplan-Meier-estimat.

Hos patienterne med *FLT3*-mutationen var CR+CRi-raterne 72 % (21/29; [95 % KI: 53; 87]) og 36 % (8/22; [95 % KI: 17; 59]) i henholdsvis venetoclax + azacitidin- og placebo + azacitidin-armene (p = 0,021).

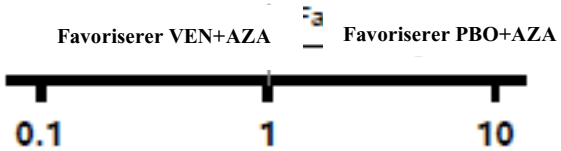
Hos patienterne med *IDH1/IDH2*-mutationer var CR+CRi-raterne 75 % (46/61; [95 % KI: 63; 86]) og 11 % (3/28; [95 % KI: 2; 28]) i henholdsvis venetoclax + azacitidin- og placebo + azacitidin-armene (p < 0,001).

Af de patienter, som var afhængige af erytrocyttransfusion ved *baseline* og blev behandlet med venetoclax + azacitidin, blev 49 % (71/144) transfusionsuafhængige. Af de patienter, som var afhængige af trombocyttransfusion ved *baseline* og blev behandlet med venetoclax + azacitidin, blev 50 % (34/68) transfusionsuafhængige.

Mediantiden til første respons af CR eller CRi var 1,3 måneder (interval: 0,6 til 9,9 måneder) med venetoclax + azacitidin-behandling. Mediantiden til bedste respons af CR eller CRi var 2,3 måneder (interval: 0,6 til 24,5 måneder).

Figur 6: Forest plot af samlet overlevelse efter undergrupper fra VIALE-A

	Placebo + azacitidin		Venetoclax + azacitidin		HR (95 % Kl) Venetoclax + azacitidin *versus* placebo + azacitidin
	n/N (%)	Median (mdr.)	n/N (%)	Median (mdr.)	
Alle patienter	109/145 (75,2)	9,6	161/286 (56,3)	14,7	0,64 (0,50; 0,82)
Alder (år)					
18 - < 65	3/5 (60,0)	13,2	7/10 (70,0)	15,2	0,95 (0,24; 3,69)
65 - < 75	33/53 (62,3)	15,2	59/102 (57,8)	15,2	0,88 (0,57; 1,35)
≥ 75	73/87 (83,9)	8,5	95/174 (54,6)	14,1	0,54 (0,39; 0,73)
***Baseline* ECOG**					
Grad < 2	65/81 (80,2)	10,6	89/157 (56,7)	16,2	0,61 (0,44; 0,84)
Grad ≥ 2	44/64 (68,8)	8,6	72/129 (55,8)	13,3	0,70 (0,48; 1,03)
Type af AML					
De Novo	80/110 (72,7)	9,6	120/214 (56,1)	14,1	0,67 (0,51; 0,90)
Sekundær	29/35 (82,9)	10,6	41/72 (56,9)	16,4	0,56 (0,35; 0,91)
Behandlings-relateret	8/9 (88,9)	11,3	15/26 (57,7)	16,4	0,55 (0,23; 1,32)
Cytogenetisk risiko					
lntermediær	62/89 (69,7)	12,4	84/182 (46,2)	20,8	0,57 (0,41; 0,79)
Høj	47/56 (83,9)	6,0	77/104 (74,0)	7,6	0,78 (0,54; 1,12)
Molekylærmarkør målt af centr.lab					
FLT3	19/22 (86,4)	8,6	19/29 (65,5)	12,7	0,66 (0,35; 1,26)
IDH1/2	24/28 (85,7)	6,2	29/61 (47,5)	-	0,34 (0,20; 0,60)
TP53	13/14 (92,9)	5,4	34/38 (89,5)	5,8	0,76 (0,40; 1,45)
NPM1	14/17 (82,4)	13,0	16/27 (59,3)	15,0	0,73 (0,36; 1,51)
AML med myelodysplasi Rel. ændringer (AML-MRC)					
Ja	38/49 (77,6)	11,3	56/92 (60,9)	12,7	0,73 (0,48; 1,11)
Nej	71/96 (74,0)	8,5	105/194 (54,1)	16,4	0,62 (0,46; 0,83)
Antal knogle-marvsblaster					
< 30 %	28/41 (68,3)	12,4	46/85 (54,1)	14,8	0,72 (0,45; 1,15)
30 - < 50 %	26/33 (78,8)	9,3	36/61 (59,0)	16,8	0,57 (0,34; 0,95)
≥ 50 %	55/71 (77,5)	8,4	79/140 (56,4)	12,4	0,63 (0,45; 089)



- = Ikke opnået.

For det forudspecificerede sekundære endepunkt OS i *IDH1/2*-mutationsundergruppen, p < 0,0001 (ustratificeret log-rank test).

Ustratificeret hazard-ratio (HR) vises på X-aksen med en logaritmisk skala.

Venetoclax i kombination med azacitidin eller decitabin til behandling af patienter med nydiagnosticeret AML – M14-358

Studie M14-358 var et ikke-randomiseret klinisk fase 1/2-studie med venetoclax i kombination med azacitidin (n = 84) eller decitabin (n = 31) hos patienter med nydiagnosticeret AML, som ikke var egnede til intensiv kemoterapi. Patienterne fik venetoclax via en daglig titrering til en endelig dosis på 400 mg én gang dagligt. Administrationen af azacitidin i M14-358 var sammenlignelig med administrationen i det randomiserede studie VIALE-A. Decitabin blev administreret intravenøst med 20 mg/m^2 på dag 1-5 i hver 28-dages cyklus, begyndende med cyklus 1 dag 1.

Medianopfølgningen var 40,4 måneder (interval: 0,7 til 42,7 måneder) for venetoclax + decitabin.

Medianalderen for patienter behandlet med venetoclax + decitabin var 72 år (interval: 65-86 år), 87 % var hvide, 48 % mænd, og 87 % havde ECOG-score 0 eller 1. CR+CRi-raten var 74 % (95 % KI: 55; 88) i kombination med decitabin.

Ældre patienter

Af 194 patienter med tidligere behandlet CLL, som fik venetoclax i kombination med rituximab, var 50% 65 år eller ældre.

Af 107 patienter, som blev evalueret for virkning i M13-982-studiet, var 57 % ≥ 65 år. Af 127 patienter, som blev evalueret for virkning i M14-032-studiet, var 58 % ≥ 65 år.

Af 352 patienter, som blev evalueret for sikkerhed i 3 åbne monoterapi-studier, var 57 % ≥ 65 år.

Af de 283 patienter med nydiagnosticeret AML, der blev behandlet i det kliniske studie VIALE-A (venetoclax + azacitidin-armen), var 96 % ≥ 65 år, og 60 % var ≥ 75 år. Af de 31 patienter, der blev behandlet med venetoclax i kombination med decitabin i det kliniske studie M14-358, var 100 % ≥ 65 år, og 26 % var ≥ 75 år.

Der var ingen klinisk betydningsfulde forskelle i sikkerhed eller virkning mellem ældre og yngre patienter i kombinations- og monoterapi-studierne.

Pædiatrisk population

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik for venetoclax blev evalueret i et todelt, åbent, fase 1-multicenterstudie (M13-833) med venetoclax som monoterapi eller i kombination med kemoterapi hos 140 pædiatriske og unge voksne patienter med recidiverende eller refraktære maligniteter. Patienterne fik venetoclax, alene eller i kombination med kemoterapi, i en alders- eller vægtjusteret dosis, som matchede en tilsvarende måldosis til voksne på 400 mg eller 800 mg dagligt eller periodisk (dag 1-10) i cykler på 21 dage.

Del 1 omfattede 22 patienter i en dosisbestemmende kohorte (AML (n=10), akut lymfoblastær leukæmi [ALL] (n=5), neuroblastom (n=3) og solide tumorer (n=4)) og 18 patienter i en dosisøgningskohorte/dosisreduktionskohorte (neuroblastom (n=7) og solide tumorer (n=11)).

Del 2 af studiet omfattede 100 patienter med følgende: AML (n=27), ALL (n=26), non-Hodgkins lymfom [NHL] (n=2), neuroblastom (n=26) og en eksplorativ kohorte af andre tumorer med BCL-2-ekspression eller transkriptionsfaktor 3-hepatisk leukæmi faktor ALL (n=19; solide tumorer n=8 og andre tumorer n=11). Samlet set var medianalderen for patienter, på tværs af del 1 og del 2, 6 år (interval: 0-17 år) for patienter med AML, 9 år (interval: 0-25 år) for patienter med ALL, 12 år (interval: 3-21 år) for patienter med NHL, 8 år (interval: 1-17 år) for patienter med neuroblastom, 16 år (interval: 3-24 år) for patienter med solide tumorer og 10 år (interval: 5-19 år) for patienter med andre tumorer.

Virkningsanalyser omfattede patienter fra del 1 og del 2 (n=129) og ekskluderede patienter fra den eksplorative kohorte med andre tumorer. ORR var 24 %, og CR-raten var 16 % i AML-kohorten, med en estimeret median DOR på 2,6 måneder (95 % KI: 0,5; 7,9). ORR var 42 % (alle CR) i ALL-kohorten, med en estimeret median DOR på 10,2 måneder (95 % KI: 2,8; 14,2). Én af de to patienter i NHL-kohorten opnåede et delvist respons; DOR var 1,4 måneder. Median DOR kunne ikke estimeres, og betydningsfulde konklusioner er begrænset på grund af den lille prøvestørrelse. ORR var 31 %, og CR-raten var 22 % i neuroblastomkohorten, med en estimeret median DOR på 9,3 måneder (95 % KI: 3,9; NE). ORR var 22 %, og CR-raten var 4 % i kohorten med solide tumorer, med en estimeret median DOR på 11,1 måneder (95 % KI: 3,1; NE).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Venclyxto i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne neoplasmer i det hæmatopoietiske og lymfoide væv (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter multiple orale doser blev den maksimale plasmakoncentration af venetoclax nået 5-8 timer efter indgift. *Steady state*-AUC for venetoclax steg proportionalt med dosis i intervallet 150-800 mg. Ved indtagelse af 400 mg venetoclax én gang dagligt sammen med et fedtfattigt måltid var den gennemsnitlige *steady state*-C_{max} (± standardafvigelse) 2,1 ± 1,1 mikrog./ml, og AUC_{24} var 32,8 ± 16,9 mikrog.•time/ml.

Virkningen af mad

Administration sammen med et fedtfattigt måltid øgede venetoclax-eksponeringen med ca. 3,4 gange, og administration sammen med et fedtrigt måltid øgede venetoclax-eksponeringen med 5,1-5,3 gange i forhold til administration under faste. Det anbefales, at venetoclax administreres i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling

Venetoclax har en høj bindingsgrad til humant plasmaprotein med en ubundet plasmafraktion på < 0,01 inden for et koncentrationsområde på 1-30 mikromolær (0,87-26 mikrog./ml). Den gennemsnitlige blod/plasma-ratio var 0,57. I en farmakokinetisk populationsanalyse blev venetoclax' tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd_{ss}/F) hos patienter estimeret til 256-321 liter.

Biotransformation

In vitro-studier har vist, at venetoclax hovedsagelig metaboliseres via cytochrom P450 CYP3A4. M27 blev identificeret som en hovedmetabolit i plasma med en hæmmende aktivitet på BCL-2, der er mindst 58 gange mindre end venetoclax' *in vitro*.

Interaktionsstudier in vitro

Samtidig administration af CYP- og UGT-substrater

In vitro-studier tyder på, at venetoclax ikke hæmmer eller inducerer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer. Venetoclax er en svag hæmmer af CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1 *in vitro*, men forventes ikke at forårsage klinisk relevant hæmning. Venetoclax hæmmer ikke UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7.

Samtidig administration af transporter-substrater/hæmmere

Venetoclax er et P-gp- og BCRP-substrat, en P-gp- og BCRP-hæmmer og en svag OATP1B1-hæmmer *in vitro* (se pkt. 4.5). Venetoclax forventes ikke at hæmme OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

I en farmakokinetisk populationsanalyse blev den terminale eliminationshalveringstid for venetoclax estimeret til ca. 26 timer. Venetoclax udviser minimal akkumulation med en akkumulations-ratio på 1,30-1,44. Efter administration af en enkelt oral dosis på 200 mg radioaktivt mærket [^{14}C]-venetoclax til raske forsøgspersoner blev > 99,9 % af dosen udskilt i fæces og < 0,1 % udskilt i urinen i løbet af 9 dage. Uomdannet venetoclax udgjorde 20,8 % af den administrerede radioaktive dosis, der blev udskilt i fæces. Farmakokinetikken for venetoclax ændres ikke over tid.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Baseret på en farmakokinetisk analyse af pædiatriske patienter med recidiverende/refraktære maligniteter ville anvendelse af vægtbaseret dosering for patienter på 2 år og derover give plasmaeksponeringer af venetoclax, som er sammenlignelige på tværs af forskellige pædiatriske vægtundergrupper og sammenlignelige med dem, der observeres hos voksne patienter, der får venetoclax 400 mg, som vist i tabel 16.

Tabel 16: Venetoclax-eksponering for pædiatriske vægtgrupper hos patienter på 2 år og derover ved 400 mg voksenækvivalent dosis

Pædiatrisk undergruppe (n)	**10 - ≤ 20 kg (5)**	**20 - ≤ 30 kg (4)**	**30 - ≤ 45 kg (6)**	**≥ 45 kg (13)**	**Voksne**
AUC_{24}* (mikrog•time/ml)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

*Gennemsnit ± standardafvigelse

Nedsat nyrefunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse, der omfattede 321 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 60 og < 90 ml/min), 219 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 30 og < 60 ml/min), 5 personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 15 og < 30 ml/min) og 224 personer med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min), viste, at venetoclax-eksponeringen hos personer med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion svarer til eksponeringen hos personer med normal nyrefunktion. Farmakokinetikken for venetoclax er blevet undersøgt hos 6 patienter med ESRD, som var dialysekrævende. Efter en enkelt dosis på 100 mg venetoclax, var ubundet venetoclax C_{max} og AUC sammenlignelig hos personer med ESRD på en "dialyse fri dag" med personer med normal nyrefunktion. Den ubundne venetoclax AUC og C_{max} på en "dialyse dag" var cirka 1,8 til 1,9-gange eksponeringen på en "dialyse fri dag", men fordelingen af individuelle totale og ubundne venetoclax-eksponeringer var på en "dialyse dag" generelt sammenlignelige med den korresponderende fordeling hos personer med normal nyrefunktion. Derudover var venetoclax plasma-koncentrationer under dialyse sammenlignelige mellem arterielle og venøse prøver, hvilket indikerer, at dialyse ikke påvirker venetoclax-clearance (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse, der omfattede 74 personer med let nedsat leverfunktion, 7 personer med moderat nedsat leverfunktion og 442 personer med normal leverfunktion, viste, at venetoclax-eksponeringen hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion svarer til

eksponeringen hos personer med normal leverfunktion. Let nedsat leverfunktion blev defineret som normal total-bilirubin og aspartat-aminotransferase (ASAT) > den øvre normalgrænse eller total-bilirubin > 1,0-1,5 gange den øvre normalgrænse; moderat nedsat leverfunktion blev defineret som total-bilirubin > 1,5-3,0 gange den øvre normalgrænse, og svært nedsat leverfunktion blev defineret som total-bilirubin > 3,0 den øvre normalgrænse.

I et dedikeret studie hos patienter med nedsat leverfunktion var venetoclax C_{max} og AUC hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh A; n = 6) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B; n = 6) den samme som hos forsøgspersoner med normal leverfunktion efter indtagelse af 50 mg enkeltdosis venetoclax. Hos forsøgspersoner med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, n = 5) var den gennemsnitlige venetoclax-C_{max} den samme som for patienter med normal leverfunktion, men venetoclax-AUC_{inf} var i gennemsnit 2,7 gange højere (interval: ingen ændring til 5 gange højere) end venetoclax-AUC_{inf} hos forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Betydningen af alder, køn, vægt og race

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at alder, køn og vægt ikke har nogen indvirkning på clearance af venetoclax. Eksponeringen er 67 % højere hos asiatiske patienter sammenlignet med ikke-asiatiske patienter. Denne forskel betragtes ikke som værende klinisk relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyrestudier med venetoclax har vist toksiske virkninger, herunder dosisafhængige reduktioner i lymfocytter og røde blodlegemer. Den toksiske virkning på såvel lymfocytter som røde blodlegemer var reversibel efter seponering af venetoclax, idet lymfocytterne var gendannet 18 uger efter behandlingen. Både B- og T-celler blev påvirket, men faldet i B-celler var mest signifikant.

Venetoclax forårsagede også enkeltcellenekrose i forskellige væv, herunder galdeblære og eksokrin pancreas, uden tegn på vævsødelæggelse eller påvirket organfunktion; sværhedsgraden af disse fund var minimal til let.

Hos hunde medførte daglig dosering af venetoclax efter ca. 3 måneder progredierende hvid misfarvning af pelsen på grund af tab af melanin.

Karcinogenicitet/genotoksicitet

Venetoclax og den humane hovedmetabolit M27 var ikke karcinogene i et 6-måneders transgen (Tg.rasH2) karcinogenicitetsstudie hos mus ved orale doser op til 400 mg/kg/dag venetoclax og ved et enkelt dosisniveau på 250 mg/kg/dag af M27. Eksponeringsmargener (AUC) i forhold til den kliniske AUC ved 400 mg/dag var ca. 2 gange for venetoclax og 5,8 gange for M27.

Venetoclax var ikke genotoksisk i en bakteriel mutagenicitetstest, i en *in vitro* kromosomafvigelsestest eller i en *in vivo* mikronukleustest hos mus. M27-metabolitten var negativ for genotoksicitet i den bakterielle mutagenicitetstest og kromosomafvigelsestesten.

Reproduktionstoksicitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten i studier af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos han- og hunmus. Testikulær toksicitet (tab af kimceller) blev observeret i studier af generel toksicitet hos hunde ved eksponeringer på 0,5-18 gange eksponeringen (AUC) hos mennesker ved en dosis på 400 mg. Der er ikke blevet påvist reversibilitet af dette fund.

I studier af den embryo-føtale udvikling hos mus var venetoclax forbundet med øget postimplantationstab og nedsat fostervægt ved eksponeringer svarende til 1,1 gange eksponeringen (AUC) hos mennesker ved en dosis på 400 mg. Den humane hovedmetabolit M27 var forbundet med tab efter implantation og resorption ved ca. 9 gange den humane M27-AUC eksponering ved venetoclax-dosis på 400 mg. Hos kaniner medførte venetoclax maternel toksicitet, men ingen føtal

toksicitet, ved eksponeringer svarende til 0,1 gange eksponeringen (AUC) hos mennesker ved en dosis på 400 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne

Copovidon (K 28)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit (E341 (ii))

Filmovertræk

Gul jernoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talcum (E553b)

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne

Copovidon (K 28)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit (E341 (ii))

Filmovertræk

Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talcum (E553b)

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter:

Tabletkerne

Copovidon (K 28)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit (E341 (ii))

Filmovertræk

Gul jernoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talcum (E553b)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
2 år.

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
2 år.

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Venclyxto filmovertrukne tabletter fås i:
- blisterpakninger: PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie-blisterkort med enten 1, 2 eller 4 filmovertrukne tabletter.
- beholdere: HDPE-beholdere med induktionsforseglet børnesikret polypropylenlåg indeholdende 120 tabletter.

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
De filmovertrukne tabletter leveres i æsker med 10 eller 14 tabletter (i blistre med 2 tabletter).

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
De filmovertrukne tabletter leveres i æsker med 5 eller 7 tabletter (i blistre med 1 tablet).

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
De filmovertrukne tabletter leveres i æsker:
- indeholdende 7 (i blistre med 1 tablet) eller 14 tabletter (i blistre med 2 tabletter) eller en multipakning med 112 tabletter (4x28 tabletter (i blistre med 4 tabletter))
- indeholdende 360 tabletter (3 beholdere med hver 120 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletter)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletter)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletter)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletter)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tabletter)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletter)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletter)
EU/1/16/1138/008 (100 mg, 360 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. december 2016
Dato for seneste fornyelse: 11. august 2023.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

og

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden Venclyxto anvendes i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og lignende.

Målet med informationsmaterialet er at:

- Informere hæmatologer om risikoen for TLS, om nøje at følge dosistitreringsplanen og TLS-risikominimeringsforanstaltningerne for Venclyxto i det opdaterede produktresumé.
- Informere hæmatologer om, at patientkortet, som indeholder en oversigt over symptomer på TLS for at tilskynde patienten til hurtig handling, inklusive at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af at symptomerne forekommer, og patientadfærd der kan forebygge TLS, skal udleveres til hver patient.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle ordinere, dispensere eller anvende Venclyxto, i hver medlemsstat, hvor Venclyxto markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende informationsmateriale:

- Lægens informationsmateriale
- Patientinformationspakke

Lægens informationsmateriale:
- Produktresumé
- Patientkort

- **Patientkort**:
  - Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret venetoclax og på patienten
  - Instruktion til patienterne om, hvordan risikoen for TLS minimeres
  - En oversigt over symptomer på TLS for at tilskynde patienten til hurtig handling, inklusive at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af at symptomerne forekommer
  - Instruktioner om, at patienten skal bære patientkortet på sig hele tiden og dele det med sundhedspersoner, der er involveret i deres behandling (f.eks., en akut læge etc.)
  - Information til de sundhedspersoner, der behandler patienten, om at behandling med venetoclax er forbundet med risiko for TLS.

Patientinformationspakken:
- Indlægsseddel

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (5-dages-pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (7-dages pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg tabletter
venetoclax

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (5-dages pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

5 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (7-dages pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

7 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg tabletter
venetoclax

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (7-dages pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

7 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg tabletter
venetoclax

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (7-dages pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis om **morgenen** sammen med et måltid og vand. Drik 1,5 til 2 liter vand hver dag.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske - Multipakning (med blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 112 (4 x 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske – multipakning (uden blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
Delpakning af multipakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag din dosis på samme tidspunkt hver dag sammen med et måltid og vand.
Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Beholder æske (360 pakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

360 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Det er vigtigt, at du følger anvisningerne i punktet "Sådan skal du tage Venclyxto".

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1138/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Beholder etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
120 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter
Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter
Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter
venetoclax

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Venclyxto
3. Sådan skal du tage Venclyxto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Venclyxto?
Venclyxto er et lægemiddel til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof venetoclax og tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "BCL-2-hæmmere".

Hvad bruges Venclyxto til?
Venclyxto bruges til behandling af voksne med:
- kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Du kan få Venclyxto i kombination med anden medicin eller alene.
- akut myeloid leukæmi (AML). Venclyxto vil blive givet i kombination med anden medicin.

CLL er en type kræft, der påvirker de hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter, og lymfeknuderne. Ved CLL formerer lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der er for mange af dem i blodet.

AML er en type kræft, der påvirker de hvide blodlegemer, der kaldes myeloide celler. Ved AML formerer og vokser myeloide blodlegemer meget hurtigt i knoglemarven og blodet, så der er for mange af dem og ikke nok røde blodlegemer i blodet.

Hvordan virker Venclyxto?
Venclyxto virker ved at blokere virkningen af et protein i kroppen, der kaldes "BCL-2". Dette protein findes i store mængder i nogle kræftceller og hjælper kræftcellerne med at overleve. Ved at blokere virkningen af dette protein hjælper Venclyxto med at dræbe kræftcellerne og reducere antallet af dem. Det hæmmer også udviklingen af sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Venclyxto

Tag ikke Venclyxto:

- hvis du er allergisk over for det aktive stof venetoclax eller et af de øvrige indholdsstoffer i Venclyxto (angivet i punkt 6)

- hvis du har CLL og tager et eller flere af de lægemidler, der er anført nedenfor, når du starter behandlingen, og mens din dosis gradvist øges (normalt en periode på 5 uger), da der kan opstå alvorlige og livstruende bivirkninger, hvis Venclyxto tages sammen med disse lægemidler:

  - itraconazol, ketoconazol, posaconazol eller voriconazol mod svampeinfektioner
  - clarithromycin mod bakterieinfektioner
  - ritonavir mod hiv-infektion.

  Når du er nået op på fuld standarddosis af Venclyxto, skal du rådføre dig med din læge, om du må begynde at tage disse lægemidler igen.

- hvis du tager naturlægemidlet perikon mod depression. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Venclyxto.

Det er vigtigt, at du fortæller lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, herunder receptpligtige lægemidler og håndkøbsmedicin, vitaminer og kosttilskud. Lægen vil måske sige til dig, at du skal ophøre med noget af din anden medicin, når du starter Venclyxto-behandlingen og i de første dage eller uger, hvor din dosis øges til fuld standarddosis.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Venclyxto:

- hvis du har nyreproblemer, da din risiko for at få en bivirkning, der kaldes tumorlysesyndrom, i så fald kan øges
- hvis du har leverproblemer, da det kan øge din risiko for at få bivirkninger. Din læge vil muligvis reducere din Venclyxto-dosis
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har en længerevarende eller tilbagevendende infektion
- hvis du skal vaccineres.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel.

Tumorlysesyndrom
Nogle mennesker kan udvikle unormale niveauer af salte (såsom kalium og urinsyre) i blodet. Dette skyldes den hurtige nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Det kan medføre ændringer i nyrefunktionen, uregelmæssig hjerterytme eller krampeanfald. Dette kaldes tumorlysesyndrom (TLS). Der er risiko for tumorlysesyndrom i de første dage eller uger af Venclyxto-behandlingen, mens din dosis øges.

Hvis du har CLL
Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil tage blodprøver for at tjekke dig for tumorlysesyndrom.

Lægen vil også give dig medicin for at forebygge ophobning urinsyre i kroppen, før du begynder at tage Venclyxto.

Ved at drikke masser af vand, mindst 1,5 til 2 liter hver dag, kan du hjælpe din krop med at udskille kræftcellernes nedbrydningsprodukter i urinen og mindske din risiko for at få tumorlysesyndrom (se punkt 3).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken med det samme, hvis du får et eller flere af de symptomer på tumorlysesyndrom, der er anført i punkt 4.

Hvis du er i risiko for at få tumorlysesyndrom, kan du blive behandlet på hospitalet, så du om nødvendigt kan få væske i en blodåre (væskedrop), få taget blodprøver oftere og blive overvåget for bivirkninger. På den måde kan det kontrolleres, om det er sikkert for dig at fortsætte behandlingen med dette lægemiddel.

Hvis du har AML
Du kan blive behandlet på hospitalet, og din læge eller sygeplejerske vil sørge for, at du får nok vand/væske, give dig medicin for at forebygge, at der ophobes urinsyre i din krop, og tage blodprøver, før du begynder at tage Venclyxto, mens de øger dosen, og når du begynder at tage den fulde dosis.

Børn og unge
Venclyxto bør ikke anvendes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Venclyxto
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da de kan mindske eller øge mængden af venetoclax i dit blod:

- lægemidler til behandling af svampeinfektioner – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol eller voriconazol
- antibiotika til behandling af bakterieinfektioner – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, rifampicin
- lægemider til forebyggelse af krampeanfald og behandling af epilepsi – carbamazepin, phenytoin
- lægemidler til behandling af hiv-infektion – efavirenz, etravirin, ritonavir
- lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk eller hjertekrampe (angina pectoris) – diltiazem,verapamil
- lægemidler, der bruges til at sænke indholdet af kolesterol i blodet – colestyramin, colestipol, colesevelam
- et lægemiddel, der bruges til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) – bosentan
- et lægemiddel mod en søvnforstyrrelse (narkolepsi) – modafinil
- naturlægemidler, der indeholder perikon

Det kan være nødvendigt, at lægen ændrer din Venclyxto-dosis.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da Venclyxto kan påvirke deres virkning:

- blodfortyndende lægemidler – warfarin eller dabigatran
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle hjerteproblemer – digoxin
- et lægemiddel mod kræft – everolimus
- et lægemiddel, der bruges til at forebygge afstødning af et organ efter en transplantation – sirolimus
- lægemidler, der anvendes til at sænke indholdet af kolesterol i blodet – kaldet statiner

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og kosttilskud. Det skyldes, at Venclyxto kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, Venclyxto virker på.

Brug af Venclyxto sammen med mad og drikke
Du skal undgå grapefrugtprodukter, pomerans (bitter appelsin, som ofte bruges i marmelade) eller stjernefrugt (carambole), mens du tager Venclyxto; du må hverken spise disse frugter eller drikke juice eller tage kosttilskud, der indeholder dem, da de kan øge mængden af venetoclax i dit blod.

Graviditet
- Du må ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Venclyxto må ikke anvendes under graviditet. Der foreligger ingen data om sikkerheden ved venetoclax hos gravide kvinder.

Prævention
- Kvinder, der kan få børn, skal bruge en sikker præventionsmetode under Venclyxto-behandlingen og i mindst 30 dage efter den sidste dosis for at undgå at blive gravide. Hvis du bruger p-piller eller andre former for hormonel prævention, skal du også anvende en barrieremetode (f.eks. kondom), da Venclyxto kan påvirke effektiviteten af hormonelle præventionsmidler.
- Hvis du bliver gravid, mens du tager Venclyxto, skal du kontakte lægen med det samme.

Amning
Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. Det er ukendt, om det aktive stof i Venclyxto udskilles i mælken hos mennesker.

Frugtbarhed
Ud fra dyreforsøg vurderes det, at Venclyxto kan forårsage ufrugtbarhed hos manden (lavt antal eller fravær af sædceller). Det kan påvirke din evne til at blive far til et barn. Spørg lægen til råds, før du begynder at tage Venclyxto.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du kan føle dig træt eller svimmel, når du har taget Venclyxto, og det kan påvirke din evne til at køre motorkøretøjer og betjene værktøjer og maskiner. Lad være med at køre eller betjene værktøjer og maskiner, hvis dette sker.

Venclyxto indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Venclyxto
Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Så meget skal du tage

Hvis du har CLL
Du skal starte behandlingen med at tage en lav dosis Venclyxto i 1 uge. Derefter vil lægen gradvist øge dosis i løbet af de efterfølgende 4 uger, indtil du er nået op på fuld standarddosis. I de første 4 uger vil du få en ny pakning hver uge.

- startdosis er 20 mg (to 10 mg-tabletter) én gang dagligt i 7 dage.
- dosis øges til 50 mg (én 50 mg-tablet) én gang dagligt i 7 dage.
- dosis øges til 100 mg (én 100 mg-tablet) én gang dagligt i 7 dage.
- dosis øges til 200 mg (to 100 mg-tabletter) én gang dagligt i 7 dage.
- dosis øges til 400 mg (fire 100 mg-tabletter) én gang dagligt i 7 dage.

- Når du kun får behandling med Venclyxto, skal du blive på en daglig dosis på 400 mg, standarddosis, så længe, som det er nødvendigt.
- Når du får behandling med Venclyxto i kombination med rituximab, vil du få en dosis på 400 mg dagligt i 24 måneder.
- Når du får Venclyxto-behandling i kombination med obinutuzumab, vil du få den daglige dosis på 400 mg i cirka 10 måneder.

Det kan være nødvendigt at ændre din dosis, hvis du får bivirkninger. Din læge vil fortælle dig, hvad din dosis skal være.

Hvis du har AML
Du skal starte behandlingen med at tage en lavere dosis Venclyxto. Din læge vil gradvist øge dosis hver dag i de første 3 dage. Efter 3 dage vil du tage den fulde standarddosis. Dosis (tabletterne) tages én gang dagligt.

Doserne er angivet i tabellen nedenfor

Dag	Daglig dosis af Venclyxto
1	100 mg (én 100 mg-tablet)
2	200 mg (to 100 mg-tabletter)
3 og derefter	400 mg (fire 100 mg-tabletter)

Din læge vil give dig Venclyxto i kombination med en anden medicin (azacitidin eller decitabin). Du skal fortsætte med at tage Venclyxto i den fulde dosis, indtil enten din AML forværres, eller du ikke kan tage Venclyxto, fordi det giver alvorlige bivirkninger.

Sådan skal du tage Venclyxto
- Tag tabletterne i forbindelse med et måltid på nogenlunde samme tidspunkt hver dag
- Synk tabletterne hele med et glas vand
- Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne
- I de første dage eller uger af behandlingen, mens dosis øges, skal du tage tabletterne om morgenen, så der om nødvendigt kan følges op med blodprøver.

Hvis du kaster op, efter at du har taget Venclyxto, må du ikke tage en ekstra dosis samme dag. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag. Kontakt lægen, hvis du har problemer med at tage dette lægemiddel.

Drik masser af vand

Hvis du har CLL
Det er meget vigtigt, at du drikker masser af vand i de første 5 uger af Venclyxto-behandlingen. På den måde kan du bidrage til at få fjernet kræftcellernes nedbrydningsprodukter fra dit blod via urinen.

Du skal begynde at drikke mindst 1,5 til 2 liter vand dagligt fra to dage før, du starter behandlingen med Venclyxto. De 1,5 til 2 liter må også gerne omfatte andre ikke-alkoholiske drikke og drikke uden koffein, men ikke juice med grapefrugt, pomerans og stjernefrugt (carambole). Den dag, du starter behandlingen med Venclyxto, skal du også drikke mindst 1,5 til 2 liter væske. Drik den samme mængde væske (mindst 1,5 til 2 liter dagligt) fra to dage før, dosis øges, samt på dagen for dosisøgning.

Hvis din læge vurderer, at du er i risiko for at få tumorlysesyndrom, kan du blive behandlet på hospitalet, så du om nødvendigt kan få ekstra væske i en blodåre (væskedrop), få taget blodprøver oftere og blive overvåget for bivirkninger. På den måde kan lægen kontrollere, om det er sikkert for dig at fortsætte med at tage dette lægemiddel.

Hvis du har AML
Det er meget vigtigt, at du drikker masser af vand, mens du tager Venclyxto, især når du starter behandlingen, og når du øger din dosis. Ved at drikke vand kan du bidrage til at få fjernet kræftcellernes nedbrydningsprodukter fra dit blod via urinen. Hvis du er på hospitalet, vil din læge eller sygeplejerske give dig væske i en blodåre, hvis det er nødvendigt for at sikre dette.

Hvis du har taget for meget Venclyxto
Hvis du har taget for meget Venclyxto, skal du sige det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet eller tage på hospitalet med det samme. Medbring tabletterne og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage Venclyxto
- Hvis der er gået mindre end 8 timer, siden du skulle have taget din dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt.
- Hvis der er gået mere end 8 timer, siden du skulle have taget din dosis, skal du lade være med at tage din dosis den dag. Følg den normale doseringsplan næste dag.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Du må ikke holde op med at tage Venclyxto
Du må ikke stoppe behandlingen med Venclyxto, medmindre lægen siger, du skal. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Dette lægemiddel kan give følgende alvorlige bivirkninger:

Tumorlysesyndrom (almindelig bivirkning – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
Stop med at tage Venclyxto og søg læge med det samme, hvis du får symptomer på tumorlysesyndrom:
- feber eller kulderystelser
- kvalme eller opkastning
- forvirring
- åndenød
- uregelmæssig hjerterytme
- mørk eller grumset urin
- usædvanlig træthed
- muskelsmerter eller ubehag i leddene
- krampeanfald
- mavesmerter og udspilet mave

Lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) og infektioner (meget almindelig bivirkning – kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Lægen vil tjekke dine blodtal under behandlingen med Venclyxto. Et lavt antal hvide blodlegemer kan medføre øget risiko for infektioner. Tegnene kan være feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, smerter eller en brændende fornemmelse, når du lader vandet. Nogle infektioner så som lungebetændelse eller infektion i blodet (sepsis) kan være alvorlige og kan medføre døden. Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever tegn på infektion, mens du tager dette lægemiddel.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

Hvis du har CLL
Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- lungebetændelse

- infektion i de øvre luftveje – tegnene kan f.eks. være løbende næse, ondt i halsen eller hoste
- diarré
- kvalme eller opkastning
- forstoppelse
- træthed

Blodprøver kan også vise:
- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat antal hvide blodlegemer, de såkaldte lymfocytter
- forhøjet kalium
- forhøjet indhold af saltet (elektrolytten) fosfat i blodet
- nedsat calcium

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- alvorlig infektion i blodet (sepsis)
- urinvejsinfektion/blærebetændelse
- lavt antal hvide blodlegemer og feber (febril neutropeni)

Blodprøver kan også vise:
- forhøjet kreatinin
- forhøjet urinstof

Hvis du har AML
Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- kvalme eller opkastning
- diarré
- mundsår
- følelse af træthed eller svækkelse
- infektion i lungerne eller blodet
- nedsat appetit
- ledsmerter
- svimmelhed eller besvimelse
- hovedpine
- kortåndethed
- blødning
- lavt blodtryk
- urinvejsinfektion
- vægttab
- mavesmerter (abdominalsmerter)

Blodprøver kan også vise
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- nedsat antal hvide blodlegemer og feber (febril neutropeni)
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- forhøjet niveau af total bilirubin
- lavt indhold af kalium i blodet

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- galdesten eller galdeblæreinfektion

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem

anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkort-etiketten og pakningen efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Venclyxto indeholder:

Aktivt stof: venetoclax.
- Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg venetoclax.
- Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg venetoclax.
- Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg venetoclax.

Øvrige indholdsstoffer:
- Tabletkernen: copovidon (K 28), polysorbat 80 (E433), silica, kolloid vandfri (E551), calciumhydrogenfosfat, vandfrit (E341 (ii)), natriumstearylfumarat.

Filmovertræk:
- Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter: gul jernoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 (E1521), talcum (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 (E1521), talcum (E553b)
- Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter: gul jernoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 (E1521), talcum (E553b).

Udseende og pakningsstørrelser
Venclyxto 10 mg filmovertrukket tablet er bleggul, rund, 6 mm i diameter, præget med V på den ene side og 10 på den anden.
Venclyxto 50 mg filmovertrukket tablet er beige, aflang, 14 mm lang, præget med V på den ene side og 50 på den anden.
Venclyxto 100 mg filmovertrukket tablet er bleggul, aflang, 17,2 mm lang, præget med V på den ene side og 100 på den anden.

Venclyxto-tabletter er tilgængelige i blisterkort eller beholdere, der er pakket i æsker:

Venclyxto 10 mg filmovertrukne tabletter:
- 10 tabletter (5 blisterkort hver med 2 tabletter)
- 14 tabletter (7 blisterkort hver med 2 tabletter)

Venclyxto 50 mg filmovertrukne tabletter:
- 5 tabletter (5 blisterkort hver med 1 tablet)

- 7 tabletter (7 blisterkort hver med 1 tablet)

Venclyxto 100 mg filmovertrukne tabletter:
- 7 tabletter (7 blisterkort hver med 1 tablet)
- 14 tabletter (7 blisterkort hver med 2 tabletter)
- 112 (4 x 28) tabletter (4 æsker med 7 blisterkort hver med 4 tabletter)
- 360 tabletter (3 beholdere med hver 120 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som lydfil eller i brailleskrift eller magnaprint, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.