

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 10.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Beige, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 14 mm ja leveys 8 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 50.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Vaaleankeltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 17,2 mm ja leveys 9,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 100.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä obinututsumabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa (ks. kohta 5.1).

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä rituksimabin kanssa KLL:n hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä KLL:n hoitoon

- aikuispotilailla, joilla on 17p-deleetio tai *TP53*-mutaatio ja joille B-solureseptorireitin estäjähoito ei sovellu tai joilla se on epäonnistunut; tai
- aikuispotilailla, joilla ei ole 17p-deleetiota eikä *TP53*-mutaatiota ja joilla sekä kemoimmunoterapia että B-solureseptorireitin estäjähoito ovat epäonnistuneet.

4.2 Annostus ja antotapa

Venetoklaksihoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annostitrausaikataulu

Venetoklaksihoidon aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan. Annosta on suurennettava vähitellen 5 viikon kuluessa 400 milligrammaan vuorokaudessa taulukossa 1 esitettävällä tavalla.

Taulukko 1: Annoksen suurentamisaikataulu

Viikko	Venetoklaksivuorokausiannos
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Viisiviikkoinen annostitrausaikataulu on suunniteltu pienentämään kasvainkuormaa vähitellen (debulking) ja pienentämään tuumorilyysioireyhtymän riskiä.

Venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoito

Venetoklaksia annetaan yhteensä 12 hoitajakson ajan. Kunkin hoitajakson pituus on 28 päivää. Venetoklaksia annetaan 6 hoitajakson ajan yhdessä obinututsumabin kanssa. Tämän jälkeen annetaan 6 hoitajakson ajan pelkkää venetoklaksia.

Obinututsumabia annetaan 100 mg:n annos hoitajakson 1 päivänä 1, minkä jälkeen annetaan 900 mg:n annos päivänä 1 tai päivänä 2. Tämän jälkeen annetaan 1 000 mg obinututsumabia hoitajakson 1 päivinä 8 ja 15 ja kunkin myöhemmän 28-päiväisen hoitajakson päivänä 1 yhteensä 6 hoitajakson ajan.

Venetoklaksin 5 viikon pituinen annostitrausaikataulu (ks. taulukko 1) aloitetaan hoitajakson 1 päivänä 22 ja sitä jatketaan hoitajakson 2 päivään 28 asti.

Annostitrausaikataulun päätyttyä venetoklaksin suositusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa obinututsumabin hoitajakson 3 päivästä 1 alkaen aina hoitajakson 12 viimeiseen päivään asti.

Annostitrauksen jälkeinen annos venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa käytettäessä

Suosittelun venetoklaksiannos yhdessä rituksimabin kanssa on 400 mg kerran vuorokaudessa (yhdistelmähoitoon tiedot, ks. kohta 5.1).

Rituksimabi annetaan, kun potilas on suorittanut annostitrausaikataulun loppuun ja käyttänyt venetoklaksia suositusannoksina (400 mg/vrk) 7 päivän ajan.

Venetoklaksia käytetään 24 kk ajan ensimmäisen rituksimabihoitajakson ensimmäisestä päivästä laskettuna (ks. kohta 5.1).

Annostitruuksen jälkeinen annos, kun venetoklaksia käytetään ainoana lääkkeenä

Suositteltu venetoklaksiannos on 400 mg kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy

Venetoklaksi voi pienentää kasvaimen kokoa nopeasti, joten sen käyttöön liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski hoidon alussa pidettävän 5 viikon annostitusvaiheen aikana. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka edellyttävät nopeaa hoitoa, voi ilmetä jo 6–8 tunnin kuluessa ensimmäisestä venetoklaksiannoksesta ja aina annoksen suurentamisen yhteydessä.

Tuumorilyysioireyhtymän riski on jatkumo ja riippuu useista tekijöistä, mm. oheissairauksista. Venetoklaksihoidon alussa esiintyvän tuumorilyysioireyhtymän riski on suurempi, jos potilaalla on suuri kasvainkuorma (esim. mikä tahansa imusolmuke, jonka läpimitta on ≥ 5 cm, tai suuri absoluuttinen lymfosyyttimäärä [$ALC \geq 25 \times 10^9/l$]). Heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) suurentaa riskiä entisestään. Riski voi pienentyä, kun kasvainkuorma pienenee venetoklaksihoidon myötä (ks. kohta 4.4).

Ennen venetoklaksihoidon aloittamista kaikille potilaille on tehtävä kasvainkuorman arviointi, johon kuuluu radiologinen arviointi (esim. TT-kuvaus). Veren kemiallinen koostumus (kalium, virtsahappo, fosfori, kalsium ja kreatiniini) on arvioitava ja mahdolliset poikkeavuudet korjattava. Jäljempänä lueteltavat profylaktiset toimet on toteutettava. Kokonaisriskin suurentuessa on ryhdyttävä tehokkaampiin toimiin.

Nesteytys

Annostitusvaiheessa potilaiden nesteytyksen on oltava riittävä tuumorilyysioireyhtymän riskin pienentämiseksi. Potilaita kehoitetaan aloittamaan runsas päivittäinen veden juominen 2 päivää ennen annostitusvaiheen alkua ja jatkamaan sitä koko annostitusvaiheen ajan. Potilaille on erityisesti kerrottava, että heidän on juotava 1,5–2,0 l vettä päivässä hoidon aloittamista edeltävinä 2 päivänä ja hoidon aloituspäivänä. Myös kutakin annoksen suurentamiskertaa edeltävinä 2 päivänä ja jokaisen annoksen suurentamispäivänä on juotava vastaava määrä. Nesteitä tulee antaa laskimoon, jos se on aiheellista tuumorilyysioireyhtymän kokonaisriskin perusteella tai jos riittävä nesteytys ei onnistu suun kautta.

Hyperurikemialääkkeet

Hyperurikemialääkkeitä on annettava 2-3 päivän ajan ennen venetoklaksihoidon aloittamista, jos potilaan virtsahappopitoisuudet ovat suuret tai jos tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri. Käyttöä voidaan jatkaa koko titrusvaiheen ajan.

Laboratoriotutkimukset

Ennen lääkkeen antoa: Kaikkien potilaiden veren kemiallinen koostumus on arvioitava ennen ensimmäistä lääkannosta munuaistoiminnan arvioimiseksi ja aiempien poikkeavuuksien korjaamiseksi. Veren kemiallinen koostumus on aina arvioitava uudelleen ennen kutakin titrusvaiheessa tapahtuvaa annoksen suurentamiskertaa.

Lääkkeen annon jälkeen: Jos tuumorilyysioireyhtymän riski on olemassa, veren kemiallista koostumusta on seurattava 6–8 tunnin kuluttua ja 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä venetoklaksiannoksesta. Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet on korjattava välittömästi. Seuraavaa venetoklaksiannosta ei pidä antaa ennen kuin 24 tunnin kohdalla tehtävän veren kemiallisen koostumuksen tutkimuksen tulokset on arvioitu. 50 mg annoksen käytön aloittamisen yhteydessä on noudatettava samaa seuranta-aikataulua. Mikäli potilas kuuluu edelleen riskiryhmään, samaa seuranta-aikataulua noudatetaan myös myöhempien annoksen suurentamiskertojen yhteydessä.

Sairaalahoito

Jotkin potilaat (etenkin potilaat, joilla on suurentunut tuumorilyysioireyhtymän riski) saattavat lääkärin arvion mukaan tarvita sairaalahoitoa ensimmäisen venetoklaksiannoksen antopäivänä, jotta profylaksi ja ensimmäisten 24 tunnin seuranta voidaan toteuttaa tehokkaammin (ks. kohta 4.8). Myöhempien annoksen suurentamiskertojen yhteydessä sairaalahoitoa harkitaan riskin uudelleenarvioinnin perusteella.

Annosmuutokset tuumorilyysioireyhtymän vuoksi

Jos potilaan veren kemiallisessa koostumuksessa todetaan tuumorilyysioireyhtymään viittaavia muutoksia, seuraavan päivän venetoklaksiannosta ei saa antaa. Jos muutokset korjautuvat 24–48 tunnissa viimeisimmästä annoksesta, venetoklaksihoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. Jos potilaalla on kliininen tuumorilyysioireyhtymätapahtuma tai veren kemiallisen koostumuksen muutoksia, joiden korjautuminen vie yli 48 tuntia, hoito on aloitettava uudelleen aiempaa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 2). Kun hoito aloitetaan uudelleen tuumorilyysioireyhtymästä johtuneen keskeytyksen jälkeen, on noudatettava tuumorilyysioireyhtymän ehkäisyä koskevia ohjeita (ks. kohta ”Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy” edellä).

Annosmuutokset muun toksisuuden vuoksi

Venclyxto-hoito on tauotettava, jos potilaalle kehittyy mitä tahansa asteen 3 tai 4 ei-hematologista toksisuutta, asteen 3 tai 4 neutropenia, johon liittyy infektio tai kuumetta, tai asteen 4 hematologista toksisuutta lymfopeniaa lukuun ottamatta. Kun toksisuus on korjautunut asteen 1 tasolle tai lähtötasolle (toipuminen), venetoklaksihoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. Toksisuuden uusiutuessa tai toistuessa on noudatettava taulukossa 2 esitettäviä annoksen pienentämisoheja, kun venetoklaksihoito aloitetaan uudelleen toksisuuden korjaututtua. Annosta voidaan pienentää enemmänkin lääkärin harkinnan mukaan. Jos annos on pienennettävä alle 100 milligrammaan yli 2 viikon ajaksi, on harkittava venetoklaksihoidon lopettamista.

Taulukko 2: Annosmuutokset tuumorilyysioireyhtymän tai muun toksisuuden vuoksi

Annos tauotushetkellä (mg)	Annos hoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Muutettua annosta käytetään 1 viikon ajan, minkä jälkeen annosta suurennetaan.	

Jos potilaan lääkitys on tauotettu yli 1 viikon ajaksi alkuvaiheen 5 viikon annostitusvaiheen aikana tai yli 2 viikon ajaksi annostitusvaiheen päättymisen jälkeen, on aiheellista arvioida tuumorilyysioireyhtymän riski uudelleen ja selvittää, tuleeko hoito aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (esim. kaikki tai jotkin annostitruustasot, ks. taulukko 2).

Annosmuutokset CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä

Venetoklaksin käyttö samanaikaisesti vahvojen tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa venetoklaksialtistusta ja voi suurentaa tuumorilyysioireyhtymän riskiä hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana sekä muun toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.5).

Taulukossa 3 kuvataan Venclxyton vasta-aiheisuus ja annostusmuutokset vahvojen tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaita on seurattava tavallista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta ja annosta on mahdollisesti muutettava edelleen. Venetoklaksiannos, jota potilas käytti ennen CYP3A:n estäjän käyttöönottoa, otetaan jälleen käyttöön 2–3 päivän kuluttua CYP3A:n estäjän käytön päättymisestä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Taulukko 3: Venclxyton ja CYP3A:n estäjien mahdollisten yhteisvaikutusten hallinta

Estäjät	Hoidon aloitus ja titrausvaihe ^a	Vakaa vuorokausiannos (titrausvaiheen jälkeen)
Vahva CYP3A:n estäjä	Vasta-aiheinen	Pienennä Venclxyto-annosta vähintään 75 %
Keskivahva CYP3A:n estäjä	Pienennä Venclxyto-annosta vähintään 50 %	

^a Venclxyton ja keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana. Harkitse muita lääkitysvaihtoehtoja tai pienennä Venclxyto-annosta tässä taulukossa kuvattuun tapaan.

Väliin jäänyt annos

Jos venetoklaksiannos myöhästyy enintään 8 tuntia tavanomaisesta lääkkeenottoajankohdasta, potilaan on otettava väliin jäänyt annos mahdollisimman pian samana päivänä. Jos annos myöhästyy yli 8 tuntia, se jätetään ottamatta ja potilas palaa tavanomaiseen lääkkeenottoaikatauluun seuraavana päivänä.

Jos potilas oksentaa lääkkeen ottamisen jälkeen, kyseisenä päivänä ei saa ottaa uutta annosta. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos otetaan seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) potilailla ei tarvita erityisiä annosmuutoksia (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 90 ml/min) (ks. kohta 5.2). Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min), tehokkaampi profylaksi ja seuranta voi olla tarpeen tuumorilyysioireyhtymän riskin pienentämiseksi hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana (ks. kohta ”Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy” edellä). Hoidon turvallisuutta ei ole vahvistettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) eikä dialyysihoidossa olevilla potilailla, eikä näille potilasryhmille ole määritetty suositusannoksia. Venetoklaksia saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hyödyt ylittävät riskit; lisäksi potilaita on seurattava tarkoin toksisuuden varalta, sillä tuumorilyysioireyhtymän riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tavanomaista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen pienentämistä vähintään 50 % koko hoidon ajan (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on seurattava tarkemmin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriiset potilaat

Venclxyto-valmisteon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Venclyxto-tabletit otetaan suun kautta. Potilaita kehoitetaan nielemään tabletit kokonaisina veden kera suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tabletit on otettava aterian kanssa, jotta lääkkeen tehottomuuden riskiltä vältytään (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä.

Annostitrausvaiheessa venetoklaksi otetaan aamuisin laboratorioseurannan helpottamiseksi.

Greippituotteita, pomeranssia ja karambolaa on vältettävä venetoklaksihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tuumorilyysioireyhtymä

KLL-potilailla, joiden kasvainkuorma on ollut suuri, on ilmennyt venetoklaksihoidon aikana tuumorilyysioireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia (ks. kohta 4.8).

Venetoklaksi voi pienentää kasvaimen kokoa nopeasti, joten sen käyttöön liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski hoidon alussa tapahtuvan 5 viikon annostitrausvaiheen aikana. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka edellyttävät nopeaa hoitoa, voi ilmetä jo 6–8 tunnin kuluessa ensimmäisestä venetoklaksiannoksesta ja aina annoksen suurentamisen yhteydessä.

Tuumorilyysioireyhtymän riski on jatkumo ja riippuu useista tekijöistä, mm. oheissairauksista. Venetoklaksihoidon alussa esiintyvän tuumorilyysioireyhtymän riski on suurempi, jos potilaalla on suuri kasvainkuorma (esim. mikä tahansa imusolmuke, jonka läpimitta on ≥ 5 cm, tai $ALC \geq 25 \times 10^9/l$). Heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) suurentaa riskiä entisestään. Potilaat on arvioitava tuumorilyysioireyhtymän riskin varalta, ja asianmukaisesti tuumorilyysioireyhtymän ehkäisytöihin on ryhdyttävä (mm. nesteytys ja hyperurikemialääkkeet). Veren kemiallista koostumusta on seurattava ja poikkeavuudet on hoidettava välittömästi. Valmisteen anto on tauotettava tarvittaessa (ks. kohta 4.2). Kokonaisriskin suurentuessa on ryhdyttävä tehokkaampiin toimiin (nesteytys laskimoon, tiheä seuranta, sairaalahoito). Kohdassa ”Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy” esitettäviä ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Tämän lääkevalmisteen käyttö samanaikaisesti vahvojen tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa venetoklaksialtistusta ja voi suurentaa tuumorilyysioireyhtymän riskiä hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Myös P-gp:n tai BCRP:n estäjien käyttö voi suurentaa venetoklaksialtistusta (ks. kohta 4.5).

Neutropenia ja infektiot

Venetoklaksihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu asteen 3 tai 4 neutropeniaa tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin yhdessä rituksimabin tai obinututsumabin kanssa, ja monoterapiatutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Täydellistä verenkuvaa on seurattava koko hoitovaiheen ajan. Jos potilaalla on vaikea neutropenia, suositellaan lääkkeen tauottamista tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Vakavia infektioita (mukaan lukien kuolemaan johtaneita sepsistapauksia) on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Potilaiden vointia on seurattava infektion oireiden ja löydösten varalta. Infektioepäilyn yhteydessä potilaille on annettava riipää hoitoa, mm. mikrobilääkkeitä, ja venetoklaksin anto on tauotettava tai sen annosta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Immunisaatio

Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla toteutetun immunisaation turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu venetoklaxihoidon aikana eikä sen jälkeen. Eläviä rokotteita ei pidä antaa hoidon aikana eikä sen jälkeen ennen kuin B-solut ovat toipuneet.

CYP3A:n indusioijat

CYP3A4:n indusioijien samanaikainen anto voi johtaa venetoklaxialtistuksen pienenemiseen ja aiheuttaa siten hoidon tehottomuuden riskin. Vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n indusioijien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisy menetelmää venetoklaxihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Venetoklaxi metaboloituu lähinnä CYP3A-välitteisesti.

Aineet, jotka saattavat muuttaa plasman venetoklaxipitoisuuksia

CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin (vahva CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjä) samanaikainen anto 400 mg annoksina kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan 11:lle aikaisemmin hoidetuille Non-Hodgkinin lymfoomapotilaalle suurensi venetoklaxin C_{max} -arvon 2,3-kertaiseksi ja AUC_{∞} -arvon 6,4-kertaiseksi. Ritonaviiriin (vahva CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 50 mg annoksina kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan 6 terveelle henkilölle suurensi venetoklaxin C_{max} -arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC -arvon 7,9-kertaiseksi. Venetoklaxin anto samanaikaisesti muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa suurentaa oletettavasti venetoklaxin AUC -arvoa keskimäärin 5,8–7,8-kertaiseksi.

Venetoklaxin käyttö yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, ritonaviiri) kanssa hoidon aloitusvaiheessa ja annostitusvaiheessa on vasta-aiheista, sillä tuumorilyysioireyhtymän riski suurenee (ks. kohta 4.3).

Hoidon alussa ja annostitusvaiheessa on vältettävä venetoklaxin ja keskivahvojen CYP3A:n estäjien (esim. siprofloksasiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili) samanaikaista käyttöä. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava. Jos keskivahvan CYP3A:n estäjän käyttö on välttämätöntä, venetoklaxin aloitusannosta ja titrausvaiheen annoksia (ks. kohta 4.2) tulee pienentää vähintään 50 %. Potilaita on seurattava tavallista tiiviimmin tuumorilyysioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta.

Jos potilas on suorittanut annostitusvaiheen loppuun ja käyttää venetoklaxia vakaina vuorokausi-annoksina, venetoklaxiannosta on pienennettävä 50 %, mikäli samanaikaisesti käytetään keskivahvaa CYP3A:n estäjää, ja 75 %, mikäli samanaikaisesti käytetään vahvaa CYP3A:n estäjää. Potilaiden vointia on seurattava tavallista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta, ja annosta on mahdollisesti muutettava edelleen. Venetoklaxiannos, jota potilas käytti ennen CYP3A:n estäjän käyttöönottoa, on otettava jälleen käyttöön 2–3 päivän kuluttua CYP3A:n estäjän käytön päättymisestä (ks. kohta 4.2).

Greippituotteita, pomeranssia ja karambolaa on vältettävä venetoklaksihoidon aikana, sillä ne sisältävät CYP3A:n estäjiä.

P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Venetoklaksi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Rifampisiinin (P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 600 mg kerta-annoksena 11 terveelle henkilölle suurensi venetoklaksin C_{\max} -arvoa 106 % ja sen AUC_{∞} -arvoa 78 %. Venetoklaksin käyttöä samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa on vältettävä hoidon aloittamisen yhteydessä ja annostitusvaiheessa; mikäli P-gp:n tai BCRP:n estäjän käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tiiviisti toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

CYP3A:n indusoijat

Kun 10 terveelle henkilölle annettiin 13 päivän ajan samanaikaisesti 600 mg rifampisiinia (vahva CYP3A:n indusoija) kerran vuorokaudessa, venetoklaksin C_{\max} pieneni 42 % ja sen AUC_{∞} taas 71 %. Venetoklaksin käyttöä samanaikaisesti vahvojen CYP3A:n indusoijien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini) tai keskivahvojen CYP3A:n indusoijien (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa on vältettävä. Muita hoitovaihtoehtoja, joihin liittyy vähemmän CYP3A:n induktiota, on harkittava. Mäkikuismaa sisältävät valmisteet ovat vasta-aiheisia venetoklaksihoidon aikana, sillä venetoklaksin teho voi heikentyä (ks. kohta 4.3).

Atsitromysiini

12 terveellä henkilöllä toteutetussa lääkeinteraktiotutkimuksessa venetoklaksin samanaikainen anto atsitromysiinin kanssa (500 mg atsitromysiiniä ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen 250 mg atsitromysiiniä kerran päivässä 4 päivän ajan) pienensi venetoklaksin C_{\max} -arvoa 25 % ja AUC_{∞} -arvoa 35 %. Annosmuutosta ei tarvita, mikäli atsitromysiiniä käytetään lyhyen aikaa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa.

Mahahappoa vähentävät valmisteet

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella mahahappoa vähentävät valmisteet (esim. protonipumpun estäjät, H_2 -reseptorin salpaajat, antasidit) eivät vaikuta venetoklaksin biologiseen hyötyosuuteen.

Sappihappoja sitovat lääkeaineet

Sappihappoja sitovien lääkeaineiden anto samanaikaisesti venetoklaksin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä venetoklaksin imeytyminen voi heikentyä. Jos sappihappoja sitovaa lääkeainetta aiotaan antaa yhdessä venetoklaksin kanssa, sappihappoja sitovan lääkkeen valmisteyhteenvedon ohjeita on noudatettava yhteisvaikutusriskin pienentämiseksi ja venetoklaksi on annettava aikaisintaan 4–6 tuntia sappihappoja sitovan lääkkeen jälkeen.

Aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa venetoklaksi voi vaikuttaa

Varfariini

Kolmella terveellä vapaaehtoisella toteutetussa lääkeaineinteraktiotutkimuksessa 400 mg venetoklaksikerta-annoksen anto 5 mg varfariiniannoksen kanssa suurensi R-varfariinin ja S-varfariinin C_{\max} - ja AUC_{∞} -arvoja 18–28 %. Venetoklaksin antoa ei jatkettu vakaan tilan saavuttamiseen saakka. Näin ollen on suositeltavaa, että varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) seurataan tarkoin.

P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1:n substraattit

Venetoklaksi on P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1:n estäjä *in vitro*. Lääkeinteraktiotutkimuksessa 100 mg:n kerta-annos venetoklaksia yhdessä 0,5 mg:n digoksiiniannoksen kanssa (P-gp:n substraatti) suurensi digoksiinin C_{\max} -arvoa 35 % ja AUC_{∞} -arvoa 9 %. Kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n tai BCRP:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, everolimuusi, sirolimuusi) antoa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa on vältettävä.

Jos kapean terapeuttisen indeksin omaavan P-gp:n tai BCRP:n substraatin käyttö on välttämätöntä, käytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos kyseessä on suun kautta annettava P-gp:n tai BCRP:n

substraatti, joka on herkkä ruoansulatuskanavassa tapahtuvalle estovaikutukselle (esim. dabigatraani-eteksilaatti), kyseisen lääkkeen ja venetoklaksin antoajankohtien välillä on pidettävä mahdollisimman pitkä väli mahdollisten yhteisvaikutusten minimoimiseksi.

Jos statiinia (OATP:n substraatti) käytetään samanaikaisesti venetoklaksin kanssa, statiiniin liittyvän toksisuuden tarkka seuranta on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Naisten on vältettävä raskaaksi tuleamista Venclyxto-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan hoidon päätyttyä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, onkin käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä venetoklaxihoidon aikana ja 30 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö venetoklaksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Näin ollen hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Raskaus

Eläimillä tehtyjen alkio- ja sikiötoksisuustutkimusten perusteella (ks. kohta 5.3) venetoklaksin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa sikiöhaittoja.

Ei ole olemassa tarkkoja, hyvin kontrolloituja tietoja venetoklaksin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Venetoklaksin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä erittäin tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö venetoklaksi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Venclyxto-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Venetoklaksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koirilla on todettu kives-toksisuutta kliinisesti relevanteilla altistuksilla, joten venetoklaxihoito saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Joidenkin miespotilaiden kohdalla voidaan harkita siittiöiden tallettamista koskevaa neuvontaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Venclyxto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin venetoklaxihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu uupumusta. Asia on otettava huomioon potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä arvioitaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Venclyxton kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin 758 KLL-potilaasta, jotka saivat venetoklaxihoitoa kliinisissä tutkimuksissa yhdessä obinutsumabin tai rituksimabin kanssa tai ainoana lääkkeenä. Turvallisuusanalyysiin otettiin potilaita kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta (CLL14 ja MURANO), kahdesta vaiheen 2 tutkimuksesta (M13-982 ja M14-032) ja yhdestä vaiheen 1 tutkimuksesta (M12-175). CLL14 oli satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa 212 potilasta, joilla

oli aiemmin hoitamaton KLL ja liitännäissairauksia, sai venetoklaksia yhdessä obinututsumabin kanssa. MURANO oli satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa 194 aiemmin hoidettua KLL-potilasta sai venetoklaksia yhdessä rituksimabin kanssa. Vaiheen 2 ja vaiheen 1 tutkimuksiin otettiin 352 potilasta, jotka olivat saaneet aiempia hoitoja KLL:n hoitoon. Heistä 212 potilaalla oli 17p-deleetio ja 146 potilaan kohdalla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut. Potilaat saivat venetoklaksia ainoana hoitona (ks. kohta 5.1).

Yhdistelmähoitotutkimuksissa (obinututsumabin tai rituksimabin kanssa) yleisimpiä venetoklaksihoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$; kaikki asteet) olivat neutropenia, ripuli ja ylähengitystieinfektio. Monoterapiatutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat neutropenia/neutrofiilimäärän pieneneminen, ripuli, pahoinvointi, anemia, uupumus ja ylähengitystieinfektio.

Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 2\%$), kun venetoklaksia annettiin yhdessä obinututsumabin tai rituksimabin kanssa, olivat keuhkokuume, sepsis, kuumeinen neutropenia ja tuumorilyysioireyhtymä. Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 2\%$) olivat keuhkokuume ja kuumeinen neutropenia.

Haittavaikutustaulukko

Venclyxto-hoidon yhteydessä (kun Venclyxtoa käytettiin joko yhdistelmähoitona obinututsumabin tai rituksimabin kanssa tai ainoana lääkkeenä) ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään yhteenvetomuodossa taulukossa 4. Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRAn elinjärjestelmä- ja esiintymistiheysluokituksen mukaisesti esitettyinä. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Venetoklaksihoitoa saaneilla KLL-potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)^a	Haittavaikutus	Aste $\geq 3^a$
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume Ylähengitystieinfektio	
	Yleinen	Sepsis Virtsatieinfektio	Sepsis Keuhkokuume Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia Anemia Lymfopenia	Neutropenia Anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	Kuumeinen neutropenia Lymfopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperkalemia Hyperfosfatemia Hypokalsemia	
	Yleinen	Tuumorilyysioireyhtymä Hyperurikemia	Tuumorilyysioireyhtymä Hyperkalemia Hyperfosfatemia Hypokalsemia Hyperurikemia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Ummetus	
	Yleinen		Ripuli Oksentelu Pahoinvointi
	Melko harvinainen		Ummetus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	
	Yleinen		Uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	
	Melko harvinainen		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

^a Vain suurin tutkimuksissa havaittu yleisyysluokka ilmoitetaan (CLL14-, MURANO-, M13-982-, M14-032- ja M12-175-tutkimusten pohjalta).

Hoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi.

CLL14-tutkimuksessa 16 % venetoklaksin ja obinututumabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja MURANO-tutkimuksessa 16 % venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Venetoklaksin monoterapiatutkimuksissa 11 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi.

Annostusta pienennettiin haittavaikutusten vuoksi 21 %:lla CLL14-tutkimuksen potilaista, jotka saivat venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa, 15 %:lla MURANO-tutkimuksen potilaista, jotka saivat venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa, ja 14 %:lla venetoklaksin monoterapiatutkimusten potilaista.

Hoito tauotettiin haittavaikutusten vuoksi 74 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista CLL14-tutkimuksessa ja 71 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista MURANO-tutkimuksessa. Yleisin venetoklaksin tauottamiseen johtanut haittavaikutus oli neutropenia (41 % CLL-tutkimuksessa ja 43 % MURANO-tutkimuksessa). Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, hoito tauotettiin haittavaikutusten vuoksi 40 %:lla potilaista. Yleisin venetoklaksin tauottamiseen johtanut haittavaikutus oli neutropenia (5 %).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Tuumorilyysioireyhtymä

Venetoklaxihoidon aloitukseen liittyy merkittävä, tiedossa oleva tuumorilyysioireyhtymän riski. Ensimmäisissä vaiheen 1 annosmääritystutkimuksissa, joissa titrausvaihe oli lyhyempi (2–3 viikkoa) ja aloitusannos suurempi, tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 13 % (10/77; 5 laboratorioarvoista todettua ja 5 kliinisesti todettua tuumorilyysioireyhtymätapausta). Mukana oli 2 kuolemaan johtanutta tapahtumaa, 3 akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan johtanutta tapahtumaa ja yksi dialyysihoitoa vaatinut tapahtuma.

Tuumorilyysioireyhtymän riski pieneni, kun lääkkeen antoprotokollaa korjattiin ja profylaksi- ja seurantatoimia muutettiin. Kliinisissä venetoklaxitutkimuksissa potilaat, joilla oli mikä tahansa mitattavissa oleva ≥ 10 cm imusolmuke tai sekä $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ että mikä tahansa mitattavissa oleva ≥ 5 cm imusolmuke, otettiin titrausvaiheessa sairaalahoitoon, jotta nesteytys ja seuranta pystyttiin toteuttamaan tehokkaammin 20 mg ja 50 mg annosten ensimmäisenä antopäivänä (ks. kohta 4.2).

Kun 168 KLL-potilasta sai M13-982- ja M14-032-tutkimuksissa aluksi 20 mg vuorokausiannoksia ja heidän lääkeannoksensa suurennettiin 5 viikon kuluessa 400 mg vuorokausiannokseen, tuumorilyysioireyhtymän esiintymistiheys oli 2 %. Kaikki tapahtumat olivat laboratorioarvojen perusteella todettuja tuumorilyysioireyhtymätapauksia (laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joissa ≥ 2 seuraavista kriteereistä täytyi 24 tunnin kuluessa toisistaan: kalium > 6 mmol/l, virtsahappo > 476 μ mol/l, kalsium $< 1,75$ mmol/l tai fosfori $> 1,5$ mmol/l; tai tuumorilyysioireyhtymätapahtumaksi ilmoitettu tapahtuma), ja ne ilmenivät potilailla, joilla oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke tai joiden ALC-arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. Näillä potilailla ei todettu yhtään tuumorilyysioireyhtymätapausta, joka olisi aiheuttanut kliinisiä seurauksia kuten akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriöitä, äkkikuoleman ja/tai kouristuskohtauksia. Kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 50 ml/min.

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (MURANO) tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 3 % (6/194) venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla. Kun tutkimukseen oli rekrytoitu 77 potilasta 389:stä, tutkimussuunnitelmaan lisättiin nykyiset tuumorilyysioireyhtymän esto- ja seurantatoimet, jotka kuvataan kohdassa Annostus (ks. kohta 4.2). Kaikki tuumorilyysioireyhtymätapahtumat ilmenivät venetoklaksin annostitrausvaiheen aikana ja korjautuivat kahden vuorokauden kuluessa. Kaikki kuusi potilasta suorittivat annostitrauksen loppuun ja saavuttivat suositellun venetoklaksiannoksen 400 mg/vrk. Kliinistä tuumorilyysioireyhtymää ei todettu potilailla, jotka noudattivat nykyistä 5 viikon annostitrausaikataulua ja nykyisiä tuumorilyysioireyhtymän esto- ja seurantatoimia (ks. kohta 4.2). Tuumorilyysioireyhtymän kannalta merkittävien asteen ≥ 3 laboratorioarvojen poikkeavuuksien ilmaantuvuudet olivat seuraavat: hyperkalemia 1 %, hyperfosfatemia 1 % ja hyperurikemia 1 %.

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (CLL14) tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 1,4 % (3/212) venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneilla. Kaikki

kolme tuumorilyysioireyhtymätapahtumaa korjautuivat, eikä mikään niistä johtanut tutkimuksesta vetäytymiseen. Kahdessa tapauksessa obinututsumabin anto viivästyi tuumorilyysioireyhtymätapahtumien vuoksi.

Neutropenia ja infektiot

Neutropenia on tiedossa oleva Venclyxto-hoitoon liittyvä riski. CLL14-tutkimuksessa neutropeniaa (kaikki asteet) ilmoitettiin 58 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneista. Hoito tauotettiin 41 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 2 % lopetti venetoklaksin käytön neutropenian vuoksi. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 25 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 28 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 neutropenian mediaanikesto oli 22 vrk (vaihteluväli 2–363 vrk). Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 6 %:lla potilaista, asteen ≥ 3 infektiota 19 %:lla ja vakavia infektiota 19 %:lla potilaista. Infektioista johtuvia kuolemantapauksia todettiin 1,9 %:lla potilaista hoidon aikana ja 1,9 %:lla potilaista hoidon päätyttyä.

MURANO-tutkimuksessa neutropeniaa (kaikki asteet) ilmoitettiin 61 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmän potilaista. Hoito tauotettiin 43 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 3 % lopetti venetoklaksin käytön neutropenian vuoksi. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 32 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 26 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 neutropenian mediaanikesto oli 8 vrk (vaihteluväli 1–712 vrk). Venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoidon yhteydessä kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 4 %:lla potilaista, asteen ≥ 3 infektiota 18 %:lla ja vakavia infektiota 21 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Venetoklaksille ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos potilas saa yliannoksen, hänen vointiaan on seurattava tarkoin ja asianmukaista tukihoitoa on tarjottava. Annostitusvaiheessa hoito on tauotettava ja potilaan vointia on seurattava tarkoin tuumorilyysioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta (kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, hengenahdistus, kouristuskohtaukset, epäsäännöllinen syke, tumma tai samea virtsa, poikkeava väsymys, lihas- tai nivelkipu, vatsakipu ja vatsan pullotus) ja muun toksisuuden varalta (ks. kohta 4.2). Venetoklaksin jakautumistilavuus on suuri ja se sitoutuu laajalti proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti poista venetoklaksia merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX52

Vaikutusmekanismi

Venetoklaksi on voimakas, selektiivinen B-solulyymfooma 2 -proteiinin (B-cell lymphoma-2, BCL-2) estäjä. BCL-2 on apoptoosia estävä proteiini. BCL-2:n on todettu yli-ilmentyvän KLL-soluissa, joissa se välittää kasvainsolujen eloonjäämistä ja on ollut yhteydessä resistenssiin kemoterapialääkkeille. Venetoklaksi sitoutuu suoraan BCL-2:n BH3-sitoutumisuurteeseen, syrjäyttää BH3-motiivin sisältäviä proapoptoottisia proteiineja kuten BIM-proteiinia ja käynnistää mitokondrion ulkokalvon läpäisevyyden lisääntymisen (MOMP, mitochondrial outer membrane permeabilization), kaspasi-

aktivaation ja ohjelmoituneen solukuoleman. Ei-kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että venetoklaksilla on sytotoksinen vaikutus BCL-2-proteiinia yli-ilmentäviin kasvainsoluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Toistuvien, kerran vuorokaudessa annettujen enintään 1200 mg venetoklaksiannosten vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä tutkimuksessa 176 potilaalla. Venetoklaksi ei vaikuttanut QTc-aikaan, eikä venetoklaksialtistuksella ollut yhteyttä QTc-ajan muutokseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Venetoklaksi yhdessä obinututsumabin kanssa potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL – BO25323-tutkimus (CLL14)

Satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa arvioitiin venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattuna obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmään potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL ja liitännäissairauksia (Cumulative Illness Rating Scale -asteikon [CIRS] kokonaispisteet > 6 tai kreatiniinipuhdistuma < 70 ml/min). Tutkittavat arvioitiin tuumorilyysioireyhtymän riskin suhteen, ja heille annettiin tämän mukaista profylaktista hoitoa ennen obinututsumabin antoa. Kaikki tutkittavat saivat obinututsumabia 100 mg:n annoksen hoitajakson 1 päivänä 1 ja tämän jälkeen 900 mg:n annoksen joko päivänä 1 tai päivänä 2. Tämän jälkeen annettiin 1 000 mg:n annoksia hoitajakson 1 päivänä 8 ja 15 ja kunkin myöhemmän hoitajakson päivänä 1 yhteensä 6 hoitajakson ajan. Hoitajakson 1 päivänä 22 venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmän potilaat aloittivat 5 viikon pituisen venetoklaksin annostitraus-aikataulun, joka jatkui hoitajakson 2 päivään 28 asti. Annostitraus-aikataulun päätyttyä tutkittavat jatkoivat venetoklaksin käyttöä annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa hoitajakson 3 päivästä 1 alkaen aina hoitajakson 12 viimeiseen päivään asti. Kukin hoitajakso kesti 28 vuorokautta. Obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmään satunnaistetut tutkittavat saivat 0,5 mg/kg klorambusiilia suun kautta hoitajaksojen 1–12 päivinä 1 ja 15. Hoidon päätyttyä tutkittavien vointia seurattiin taudin etenemisen varalta ja kokonaiselossaolon suhteen.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin piirteet olivat samankaltaiset molemmissa tutkimusryhmissä. Tutkittavien mediaani-ikä oli 72 v (vaihteluväli 41–89 v), 89 % oli valkoihoisia ja 67 % oli miehiä. Tauti oli 36 %:lla Binet'n astetta B ja 43 %:lla Binet'n astetta C. CIRS-pisteiden mediaani oli 8,0 (vaihteluväli 0–28) ja 58 %:lla tutkittavista kreatiniinipuhdistuma oli < 70 ml/min. 17p-deleetio todettiin 8 %:lla potilaista, TP53-mutaatio 10 %:lla, 11q-deleetio 19 %:lla ja mutatoitumaton IgVH-geeni 57 %:lla. Ensisijaisen analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli 28 kk (vaihteluväli 0–36 kk).

Lymfosyyttiarvon mediaani oli lähtötilanteessa 55×10^9 solua/l molemmissa tutkimusryhmissä. Hoitajakson 1 päivänä 15 mediaaniarvo oli pienentynyt $1,03 \times 10^9$ soluun/l (vaihteluväli $0,2$ – $43,4 \times 10^9$ solua/l) obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä ja $1,27 \times 10^9$ soluun/l (vaihteluväli $0,2$ – $83,7 \times 10^9$ solua/l) venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä.

Tutkijat ja riippumaton arviointitoimikunta arvioivat etenemisvapaan elossaolon (PFS) IWCLL:n (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten (National Cancer Institute-sponsored Working Group) pohjalta.

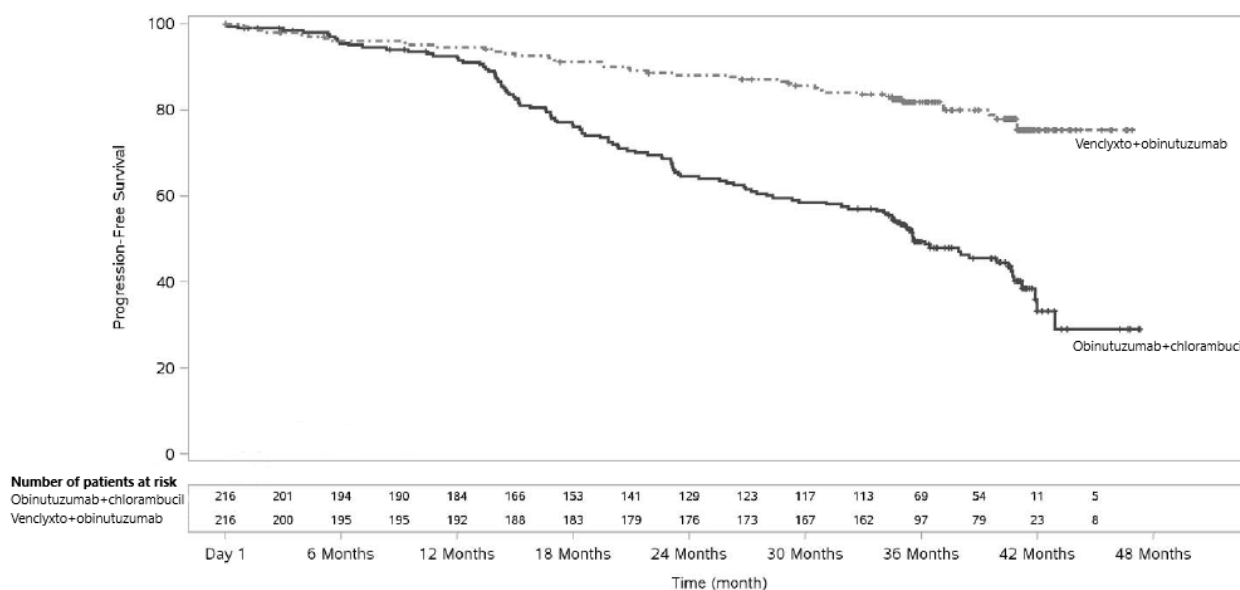
Tutkijan arvioimaa etenemisvapaata elossaoloa koskevat tehotulokset ensisijaisen analyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 17. elokuuta 2018) esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaolo aiemmin hoitamattomilla KLL-potilailla CLL14-tutkimuksessa (ensisijainen analyysi)

	Venetoklaksi + obinututsumabi (N = 216)	Obinututsumabi + klorambusiili (N = 216)
Tapahtumia (%)	30 (14)	77 (36)
Mediaani, kk (95 % lv)	ES	ES
Riskitiheyksien suhde (95 % lv)	0,35 (0,23; 0,53)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Etenemisvapaa elossaolo, 12 kk:n estimaatti (95 % lv)	94,6 (91,5; 97,7)	92,2 (88,4; 95,8)
Etenemisvapaa elossaolo, 24 kk:n estimaatti (95 % lv)	88,2 (83,7; 95,1)	64,1 (57,4; 70,8)
ES = ei saavutettu; lv = luottamusväli		
^a Stratifioitu p-arvo.		

Päivitetystä tehon analyysissä (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 23. elokuuta 2019 ja seurannan mediaanikesto 40 kk) etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu venetoklaksi- ja obinututsumabiryhmässä ja se oli 35,6 kk [95 % lv 33,7; 40,7] obinututsumabi- ja klorambusiili-ryhmässä; riskitiheyksien suhde oli 0,31 [95 % lv 0,22; 0,44]. Etenemisvapaa elossaolon 36 kuukauden estimaatti oli venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä 81,9 % [95 % lv 76,5; 87,3] ja obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä 49,5 % [95 % lv 42,4; 56,6]. Etenemisvapaa elossaolon päivitetty Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 1.

Kuva 1: Tutkijan arvioiman etenemisvapaa elossaolon Kaplan–Meier-käyrä (lähtöryhmien mukainen populaatio) CLL14-tutkimuksessa 40 kk:n seurannan kohdalla



Taulukko 6: Tehoa koskevat lisätulokset CLL14-tutkimuksessa (ensisijainen analyysi)

Päätetapahtuma	Venetoklaksi + obinututsumabi (N = 216)	Obinututsumabi + klorambusiili (N = 216)
Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima etenemisvapaa elossaolo		
Tapahtumia (%)	29 (13)	79 (37)
Mediaani, kk	ES	ES
Riskitiheyksien suhde (95 % lv)	0,33 (0,22; 0,51)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Etenemisvapaa elossaolo, 12 kk:n estimaatti (95 % lv)	94,6 (91,5; 97,7)	91,1 (87,3; 95,1)
Etenemisvapaa elossaolo, 24 kk:n estimaatti (95 % lv)	88,6 (84,2; 93)	63,7 (57; 70,4)
Vasteosuus		
ORR ^b , % (95 % lv)	85 (79,2; 89,2)	71 (64,8; 77,2)
CR+CRi ^b , (%)	50	23
MRD-negatiivisten osuus ^c hoidon lopussa		
Ääreisveri, % (95 % lv)	76 (69,17; 81,05)	35 (28,83; 41,95)
p-arvo	< 0,0001	
Luuydin ^d , % (95 % lv)	57 (50,05; 63,64)	17 (12,36; 22,83)
p-arvo	< 0,0001	
CR = täydellinen remissio; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista; ES = ei saavutettu; MRD = minimaalinen jäännöstauti; ORR = kokonais- vasteosuus (CR + CRi + PR).		
^a Stratifioitu p-arvo.		
^b p-arvot perustuvat Cochran–Mantel–Haenszelin testiin; p = 0,0007 ORR-tietojen suhteen; p < 0,0001 CR+CRi-tietojen suhteen.		
^c Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin alleelispesifisten oligonukleotidien polymeraasi- ketjureaktiotestillä (ASO-PCR). Negatiivisuuden raja-arvo oli < 1 KLL-solu 10 ⁴ leukosyyttiä kohti.		
^d Tutkimussuunnitelman mukaisesti luuytimen MRD arvioitiin vain, jos potilas saavutti vasteen (CR/CRi ja PR).		

Venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmän todettiin parantaneen etenemättömyysaikaan verrattuna obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmään alaryhmissä, joiden muodostamisperusteet olivat seuraavat: sukupuoli; ikä; Binet'n aste seulontavaiheessa; arvioitu kreatiniinipuhdistuma; del(17p)/TP53-mutaatio; IgVH-mutaatiostatus.

Venetoklaksi yhdessä rituksimabin kanssa vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneiden KLL-potilaiden hoidossa – GO28667-tutkimus (MURANO)

Satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa Venclyxton ja rituksimabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin BR-hoitoon potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu KLL. Venclyxton ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmän potilaat suorittivat Venclyxton 5-viikkoisen annostitrausaikataulun kokonaan ja saivat tämän jälkeen 400 mg kerran vuorokaudessa 24 kk ajan ensimmäisen rituksimabihoitajakson ensimmäisestä päivästä laskettuna, mikäli tauti ei edennyt eikä kehittynyt sietämätöntä toksisuutta. Rituksimabin käyttö aloitettiin 5-viikkoisen annostitrausaikataulun jälkeen. Rituksimabiannos oli 375 mg/m² ensimmäisellä hoitajaksoilla ja 500 mg/m² hoitajaksoilla 2–6. Kukin hoitajakso kesti 28 vrk. BR-hoitoon satunnaistetut potilaat saivat bendamustiinia (70 mg/m² päivinä 1 ja 2) 6 hoitajakson ajan ja rituksimabia edellä kuvattuun tapaan.

Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 22–85), 74 % oli miehiä ja 97 % valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 6,7 v (vaihteluväli 0,3–29,5). Aiempien hoitolinjojen mediaanimäärä oli 1 (vaihteluväli 1–5), ja niihin kuului alkyloivia lääkkeitä (94 %), CD20-vasta-aineita (77 %), B-solureseptoreitin estäjiä (2 %) ja aiempia puriinianalogihoitoja (81 %; 55 % oli saanut FCR-hoitoa).

Lähtötilanteessa 46,6 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kokoinen imusolmuke, ja 67,6 %:n ALC-arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. 17p-deleetio todettiin 26,9 %:lla potilaista, TP53-mutaatio 26,3 %:lla, 11q-deleetio 36,5 %:lla ja mutatoitumaton IgVH-geeni 68,3 %:lla. Ensisijaisen analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli 23,8 kk (vaihteluväli 0,0–37,4 kk).

Tutkijat arvioivat etenemisvapaan elossaolon (PFS) IWCLL:n (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia) vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten (National Cancer Institute-sponsored Working Group) pohjalta.

Taulukossa 7 esitetään etenemisvapaan elossaolon tehutulokset ennalta määrätyn ensisijaisen analyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2017).

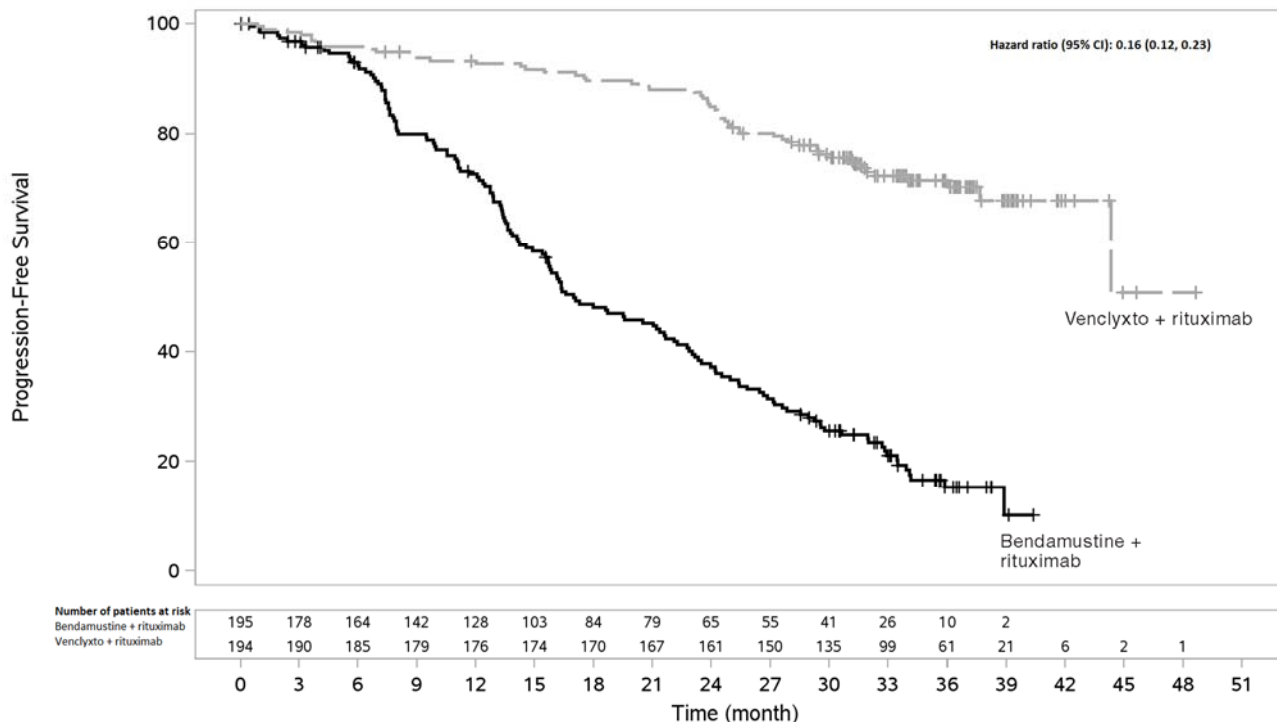
Taulukko 7: Tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaolo aiemmin hoidetuilla KLL-potilailla MURANO-tutkimuksessa

	Venetoklaksi + rituksimabi N = 194	Bendamustiini + rituksimabi N = 195
Tapahtumia (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Taudin eteneminen	21	98
Kuolemantapaukset	11	16
Mediaani, kk (95 % lv)	ES	17,0 (15,5; 21,6)
Riskitiheyksien suhde (95 % lv)	0,17 (0,11; 0,25)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Etenemisvapaa elossaolo, 12 kk:n estimaatti (95 % lv)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
Etenemisvapaa elossaolo, 24 kk:n estimaatti (95 % lv)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)
ES = ei saavutettu; lv = luottamusväli		
^a Stratifioitu p-arvo.		

Päivitetystä tehon analyysissä, kun kaikki potilaat olivat lopettaneet hoidon (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2018 ja seurannan mediaanikesto 36 kk), etenemisvapaan elossaolon 36 kk:n estimaatti oli venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä 71,4 % [95 % lv 64,8; 78,1] ja bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä 15,2 % [95 % lv 9,1; 21]. Päivitetystä tehon analyysissä lasketut Kaplan–Meier-käyrät tutkijan arvioimasta etenemisvapaasta elossaolosta esitetään kuvassa 2.

Venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä yhteensä 130 potilasta suoritti 2 vuoden venetoklaksihoidon loppuun ilman taudin etenemistä. Näistä 130 potilaasta 92 kävi seurantakäynnillä 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Arvioitu etenemisvapaa elossaolo-osuus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä oli 92 %.

Kuva 2: Tutkijan arvioiman etenemismvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2018)



Myös riippumaton arviointitoimikunta arvioi ennalta määritellyn ensisijaisen analyysin tehotulokset (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2017). Tässä arvioinnissa todettiin, että venetoklaksi- ja rituksimabihoitoa saaneilla oli tilastollisesti merkitsevästi 81 % pienempi taudin etenemisen tai kuoleman riski (riskitehyksien suhde 0,19 [95 % lv 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$). Ennalta määrätyn ensisijaisen analyysin muita tehotuloksia esitetään taulukossa 8 ja kuvissa 3 ja 4.

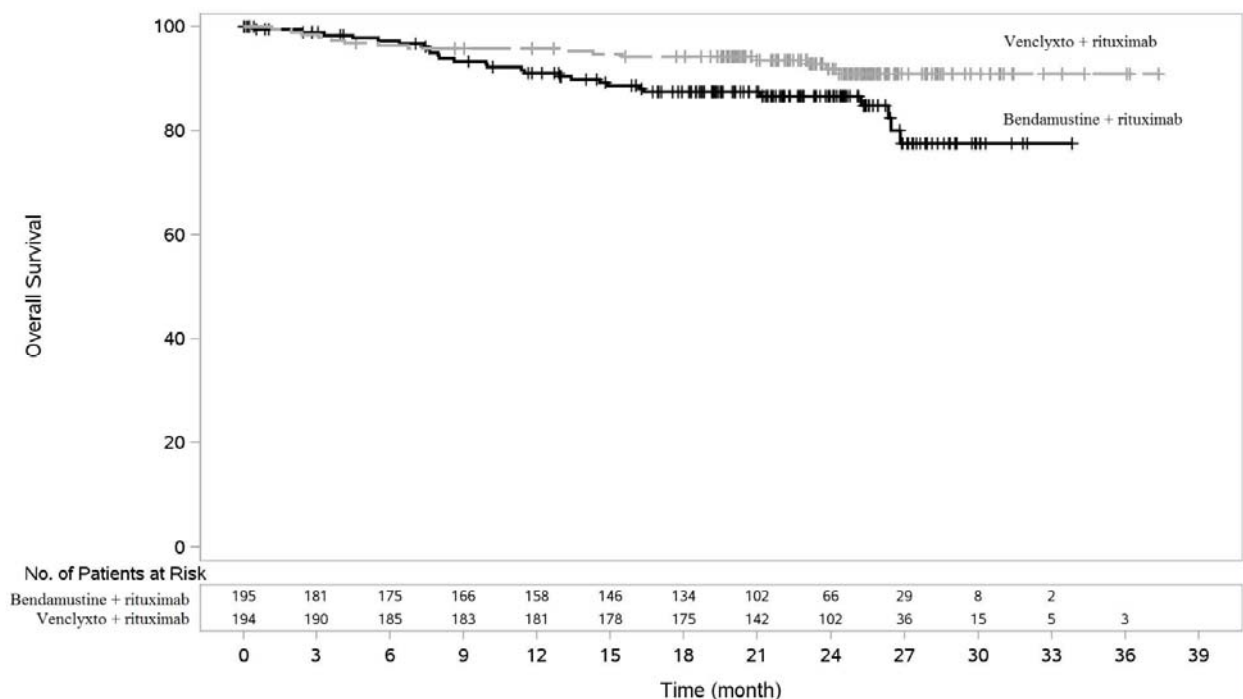
Taulukko 8. MURANO-tutkimuksen muita tehotuloksia

Päätetapahtuma	Tutkijan arvioima		Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima	
	Venetoklaksi + rituksimabi N = 194	Bendamustiini + rituksimabi N = 195	Venetoklaksi + rituksimabi N = 194	Bendamustiini + rituksimabi N = 195
Vasteosuus				
ORR, % (95 % lv)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR (%)	63,4	53,3	82,5 ^a	68,2 ^a
MRD-negatiivisten osuus yhdistelmähoidon lopussa^b				
Ääreisveri, % (95 % lv) ^c	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	ET	ET
Luuydin, % (95 % lv) ^d	15,5 (10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	ET	ET
Kokonaiselossaolo^e				
Tapahtumia (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Riskitehyksien suhde (95 % lv)	0,48 (0,25; 0,90)			
Aika seuraavan leukemiahoidon aloittamiseen				
Tapahtumia (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	ET	ET

Mediaani, kk (95 % lv)	ES	26,4	ET	ET
Riskitiheyksien suhde	0,19 (0,12; 0,31)		ET	
CR = täydellinen remissio; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista; ES = ei saavutettu; ET = ei tiedossa; MRD = minimaalinen jäännöstauti; nPR = nodulaarinen PR; ORR = kokonaisvasteisuus (CR + CRi + nPR + PR); PR = osittainen remissio.				
^a Ero riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimien ja tutkijan arvioimien CR-osuuksien välillä johtuu TT-kuvissa todetun residuaalisen adenopatian tulkinnasta. 18 potilaalla venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä ja 3 potilaalla bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä oli negatiivinen luuydintulos ja imusolmukkeiden koko < 2 cm.				
^b Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin alleelispesifisten oligonukleotidien polymeraasiketjureaktiotestillä (ASO-PCR) ja/tai virtausytometrialla. Negatiivisuuden raja-arvo oli yksi KLL-solu 10 ⁴ leukosyyttiä kohti.				
^c Potilaista, joilta oli saatavilla ääreisveren MRD-testitulokset, 72,5 % (121/167) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 20 % (26/128) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista todettiin MRD-negatiivisiksi.				
^d Potilaista, joilta oli saatavilla luuytimen MRD-testitulokset, 76,9 % (30/39) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 6,7 % (2/30) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista todettiin MRD-negatiivisiksi.				
^e Kokonaiselossaolotiedot eivät ole vielä valmiit.				

Vasteen keston mediaania ei saavutettu, kun seurannan mediaanikesto oli noin 23,8 kk.

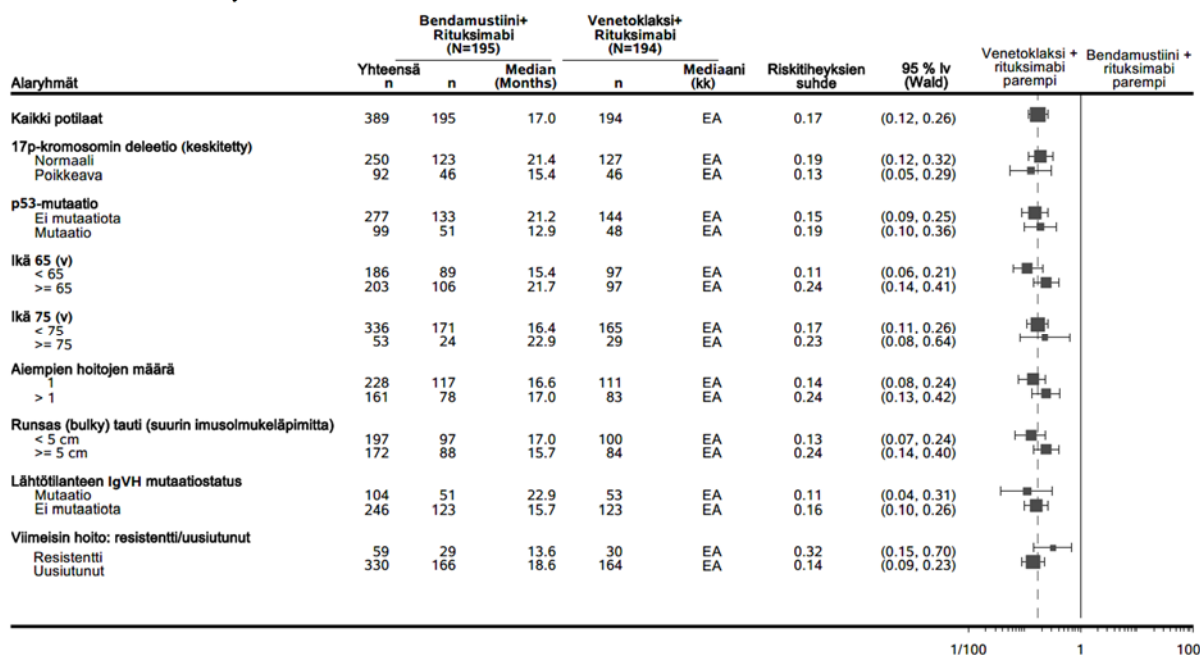
Kuva 3: Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa



Alaryhmäanalyysien tulokset

Venetoklaksi- ja rituksimabihoidon todettiin parantavan etenemisvapaan elossaolon tuloksia verrattuna bendamustiini- ja rituksimabihoitoon. Hyöty todettiin johdonmukaisesti kaikissa arvioituissa alaryhmissä, joiden määrittelyperusteisiin kuuluivat ikä (< 65 v; ≥ 65 ja < 75 v; ≥ 75 v), aiempien hoitolinjojen määrä (1; > 1), runsas (bulky) tauti (< 5 cm; ≥ 5 cm), 17p-deleetio, 11q-deleetio, TP53-mutaatio, IgVH-mutaatio ja viimeisimmälle hoidolle resistentti vs. viimeisimmän hoidon jälkeen uusiutunut tauti (kuva 4).

Kuva 4. Tutkijan arvioiman etenemsvapaan elossaolon metsikkökuvio (forest plot) MURANO-tutkimuksen eri alaryhmissä



17p-deleetiostatus määritettiin keskuslaboratorion testitulosten pohjalta.
Stratifiointi riskitehtävien suhte esitetään X-akselilla logaritmisella asteikolla käyttäen.
EA = ei arvioitavissa.

Venetoklaksi ainoana hoitona KLL-potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio – M13-982-tutkimus

Venetoklaksin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksiryhmäisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa (M13-982) 107:llä aiemmin hoidetulla KLL-potilaalla, joilla oli 17p-deleetio. Potilaat noudattivat 4–5 viikon annostrauskaulua, jossa 20 mg aloitusannoksesta siirryttiin ottamaan 50 mg, 100 mg, 200 mg ja lopulta 400 mg annoksia kerran vuorokaudessa. Potilaat jatkoivat venetoklaksihoitoa annostuksella 400 mg x 1, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta. Potilaiden mediaani-ikä oli 67 v (vaihteluväli 37–85 v), 65 % oli miehiä ja 97 % oli valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 6,8 v (vaihteluväli 0,1–32 v, N = 106). Aiempien KLL-hoitojen mediaanimäärä oli 2 (vaihteluväli 1–10 aiempaa hoitoa); 49,5 % oli saanut aiempaa nukleosidianalogihoitoa, 38 % aiempaa rituksimabihoitoa ja 94 % aiempaa hoitoa alkyloivalla lääkkeellä (33 % oli saanut aiemmin bendamustiinia). Lähtötilanteessa 53 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke, ja 51 %:n ALC-arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. Potilaista 37 % (34/91) oli resistenttejä fludarabiinille, 81 %:lla (30/37) oli mutatoitumaton *IgVH*-geeni ja 72 %:lla (60/83) oli *TP53*-mutaatio. Hoidon mediaanikesto oli arviointihetkellä 12 kk (vaihteluväli 0–22 kk).

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteisuus (ORR), joka arvioitiin IWCLL:n vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti. Tehotulokset esitetään taulukossa 9. Esitettävät tehotiedot perustuvat 107 potilaan tietoihin, joiden tiedonkeruun katkaisupäivä oli 30.4.2015. Lisäksi 51 potilasta otettiin turvallisuustietojen ekspansiokohorttiin. Tutkijan arvioimat tehotiedot esitetään 158 potilaasta. Näiden tietojen tiedonkeruu katkaistiin myöhemmin, 10.6.2016. Hoidon mediaanikesto oli näiden 158 potilaan ryhmässä 17 kk (vaihteluväli 0–34 kk).

Taulukko 9: Tehotulokset aiemmin hoidetuilla KLL-potilailla, joilla oli 17p-deleetio (M13-982-tutkimus)

Päätetapahtuma	Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio (N = 107) ^a	Tutkijan arvio (N = 158) ^b
Tiedonkeruun katkaisupäivä	30.4.2015	10.6.2016
Kokonaisvasteisuus, % (95 % lv)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
Vasteen kesto, kk, mediaani (95 % lv)	ei saavutettu	27,5 (26,5; ei saavutettu)
Etenemisvapaa elossaolo, % (95 % lv)		
12 kk:n estimaatti	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24 kk:n estimaatti	ei saatavilla	52 (43; 61)
Etenemisvapaa elinaika, kk, mediaani (95 % lv)	ei saavutettu	27,2 (21,9; ei saavutettu)
Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika, kk, mediaani (vaihteluväli)	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)
^a Yhdellä potilaalla ei ollut 17p-deleetiota.		
^b Mukana 51 lisäpotilasta turvallisuustietojen ekspansiokohortista.		
CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydin-toiminnan korjautumista, lv = luottamusväli, nPR = nodulaarinen PR; PR = osittainen remissio.		

Minimaalista jäännöstautia (MRD) arvioitiin virtausytometrialla 93:lla 158 potilaasta, jotka saavuttivat venetoklaksihoidolla täydellisen remission (CR), täydellisen remission ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista (CRi) tai osittaisen remission (PR), jossa jäännöstauti oli rajallinen. MRD-negatiivisuus määriteltiin tilanteeksi, jossa tulos oli alle 0,0001 (näytteessä < 1 KLL-solu 10⁴ leukosyyttiä kohti). 27 % potilaista (42/158) oli ääreisveren tutkimuksissa MRD-negatiivisia, ja heistä 16 potilaalla myös luuydin oli MRD-negatiivinen.

Venetoklaksi ainoana hoitona KLL-potilailla, joilla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut – M14-032-tutkimus

Venetoklaksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistamattomassa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (M14-032) KLL-potilailla, joilla aiempi ibrutinibi- tai idelalisibihoito oli epäonnistunut. Potilaat saivat venetoklaksihoidon suositellun annostitrausaikataulun mukaisesti. Potilaat jatkoivat venetoklaksihoidon annostuksella 400 mg x 1, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta.

Tiedonkeruun katkaisuaikana (26.7.2017) 127 potilasta oli mukana tutkimuksessa ja sai venetoklaksihoidon. Heistä 91 potilasta oli saanut aiemmin ibrutinibihoitoa (ryhmä A) ja 36 oli saanut aiemmin idelalisibihoitoa (ryhmä B). Potilaiden mediaani-ikä oli 66 v (vaihteluväli 28–85 v), 70 % oli miehiä ja 92 % oli valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 8,3 v (vaihteluväli 0,3–18,5 v; N = 96). Kromosomipoikkeavuuksia olivat 11q-deleetio (34 %, 43/127), 17p-deleetio (40 %, 50/126), TP53-mutaatio (38 %, 26/68) ja mutatoitumaton IgVH (78 %, 72/92). Lähtötilanteessa 41 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke, ja 31 %:n ALC-arvo oli ≥ 25 x 10⁹/l. Aiempien syöpähoitojen mediaanimäärä oli ibrutinibihoitoa saaneilla 4 (vaihteluväli 1–15) ja idelalisibihoitoa saaneilla 3 (vaihteluväli 1–11). Yhteensä 65 % potilaista oli saanut aiemmin nukleosidianalogihoitoa, 86 % rituksimabia, 39 % muuta monoklonaalista vasta-ainetta ja 72 % alkyloivaa ainetta (41 % oli

saanut bendamustiinia). Arviointiajankohtana venetoklaksihoidon mediaanikesto oli 14,3 kk (vaihteluväli 0,1–31,4 kk).

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli kokonaisvasteosuus IWCLL:n päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti arvioituna. Vaste arvioitiin 8 viikon ja 24 viikon kohdalla ja 12 viikon välein tämän jälkeen.

Taulukko 10: Tehoa koskevat tulokset tutkijan arvion mukaan potilailla, joilla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut (M14-032-tutkimus)

	Ryhmä A (ibrutinibihoito epäonnistunut) (N = 91)	Ryhmä B (idelalisibihoito epäonnistunut) (N = 36)	Yhteensä (N = 127)
Kokonaisvasteosuus, % (95 % lv)	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
Etenemisvapaa elossaolo, % (95 % lv) 12 kk:n estimaatti 24 kk:n estimaatti	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)
Etenemisvapaa elossaolo, kk, mediaani (95 % lv)	25 (19,2; ES)	ES (16,4; ES)	25 (19,6; ES)
Kokonaiselossaolo, % (95 % lv) 12 kk:n estimaatti	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika, kk, mediaani (vaihteluväli)	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
17p-deleetio- ja/tai TP53-mutaatiostatus			
Kokonaisvasteosuus, % (95 % lv)			
Kyllä	(n = 28) 61 (45,4; 74,9)	(n = 7) 58 (27,7; 84,8)	(n = 35) 60 (46,6; 73,0)
Ei	(n = 31) 69 (53,4; 81,8)	(n = 17) 71 (48,9; 87,4)	(n = 48) 70 (57,3; 80,1)
CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista, ES = ei saavutettu, lv = luottamusväli, nPR = nodulaarinen PR; PR = osittainen remissio.			

Tehotietoja arvioi myös riippumaton arviointitoimikunta, ja ne osoittivat, että kokonaisvasteosuus oli yhteensä 70 % (ryhmä A: 70 %; ryhmä B: 69 %). Yhdellä potilaalla (jolla ibrutinibihoito oli epäonnistunut) saavutettiin täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista. Potilailla, joilla oli 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio, kokonaisvasteosuus oli ryhmässä A 72 % (33/46) (95 % lv 56,5; 84,0) ja ryhmässä B 67 % (8/12) (95 % lv 34,9; 90,1). Potilailla, joilla ei ollut 17p-deleetiota eikä TP53-mutaatiota, kokonaisvasteosuus oli ryhmässä A 69 % (31/45) (95 % lv 53,4; 81,8) ja ryhmässä B 71 % (17/24) (95 % lv 48,9; 87,4).

Kokonaiselossaoloajan ja vasteen keston mediaaneja ei saavutettu, kun seurannan mediaanikesto oli ryhmässä A noin 14,3 kk ja ryhmässä B noin 14,7 kk.

Ääreisveri oli MRD-negatiivinen 25 %:lla potilaista (32/127). Heistä 8 potilaalla myös luuydin oli MRD-negatiivinen.

Iäkkäät potilaat

194 potilaasta, joilla oli aiemmin hoidettu KLL ja jotka saivat venetoklaksia yhdessä rituksimabin kanssa, 50 % oli täyttänyt 65 vuotta.

M13-982-tutkimuksen tehoarvioinnin 107 potilaasta 57 % oli täyttänyt 65 vuotta. M14-032-tutkimuksen tehoarvioinnin 127 potilaasta 58 % oli täyttänyt 65 vuotta.

Kolmessa avoimessa monoterapiatutkimuksessa arvioitiin turvallisuutta 352 potilaalla, joista 57 % oli täyttänyt 65 vuotta.

Turvallisuudessa ja tehossa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäämpien ja nuorempien potilaiden välillä yhdistelmähoitotutkimuksissa eikä monoterapiatutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Venclyxto-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien KLL:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun venetoklaksia annettiin toistuvasti suun kautta, maksimipitoisuudet plasmassa saavutettiin 5-8 tunnin kuluttua annoksesta. Venetoklaksin vakaan tilan AUC suureni suhteessa annokseen 150-800 mg:n annosalueella. Kun 400 mg venetoklaksia otettiin kerran vuorokaudessa vähärasvaisen aterian yhteydessä, venetoklaksin vakaan tilan C_{max} -arvon keskiarvo (\pm keskihajonta) oli $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ ja AUC_{24} -arvon keskiarvo (\pm keskihajonta) $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ruoan vaikutus

Venetoklaksin anto vähärasvaisen aterian kanssa suurensi venetoklaksialtistusta noin 3,4-kertaiseksi ja sen anto runsasrasvaisen aterian kanssa taas 5,1–5,3-kertaiseksi verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. On suositeltavaa ottaa venetoklaksi aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Venetoklaksi sitoutuu laajalti ihmisen plasman proteiineihin, ja sitoutumattoman lääkkeen fraktio plasmassa on $< 0,01$, kun lääkepitoisuus on 1–30 μM (0,87–26 $\mu\text{g/ml}$). Veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhteen keskiarvo oli 0,57. Venetoklaksin näennäisen jakautumistilavuuden ($V_{d,ss}/F$) populaatioestimaatti oli potilailla 256–321 l.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että venetoklaksi metaboloituu lähinnä sytokromi P450 -entsyymi CYP3A4:n kautta. Tärkeäksi plasmassa esiintyväksi metaboliitiksi todettiin M27, jonka BCL-2-toimintaa estävä vaikutus on vähintään 58-kertaisesti venetoklaksin vastaavaa vaikutusta pienempi *in vitro*.

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset

CYP:n ja UGT:n substraattien samanaikainen käyttö

In vitro -tutkimukset viittasivat siihen, että kliinisesti merkittävät venetoklaksipitoisuudet eivät estä eivätkä indusoi CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C19-, CYP2D6- eivätkä CYP3A4-toimintaa. Venetoklaksi on heikko CYP2C8:n, CYP2C9:n ja UGT1A1:n estäjä *in vitro*, mutta sen ei uskota estävän niiden

toimintaa kliinisesti merkittävästi. Venetoklaksi ei estä UGT1A4-, UGT1A6-, UGT1A9- eikä UGT2B7-toimintaa.

Kuljettajaproteiinien substraattien/estäjien samanaikainen käyttö

Venetoklaksi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti, P-gp:n ja BCRP:n estäjä ja heikko OATP1B1:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Kliinisesti merkittävät venetoklaksipitoisuudet eivät oletettavasti estä OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- eivätkä MATE2K-toimintaa.

Eliminaatio

Venetoklaksin terminaalivaiheen eliminaation puoliintumisajan populaatioestimaatti oli noin 26 tuntia. Venetoklaksin kertyminen on minimaalista ja sen kumuloitumissuhde on 1,30–1,44. Kun terveille henkilöille annettiin suun kautta 200 mg kerta-annos radioaktiivisesti leimattua [¹⁴C]-venetoklaksia, > 99,9 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja < 0,1 % annoksesta erittyi virtsaan 9 päivän kuluessa. 20,8 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi muuttumattomana venetoklaksina ulosteeseen. Venetoklaksin farmakokinetiikka ei muutu ajan mittaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissa, johon osallistui 219 lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa henkilöä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 , mutta < 90 ml/min), 86 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 , mutta < 60 ml/min) ja 217 henkilöä, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min), venetoklaksialtistus oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samankaltainen kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Venetoklaksin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) eikä dialyysipotilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissa, johon osallistui 74 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa henkilöä, 7 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa ja 442 henkilöä, joiden maksan toiminta oli normaali, venetoklaksialtistus oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla samankaltainen kuin henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Lievä maksan vajaatoiminta määriteltiin tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli normaali ja ASAT-arvo (aspartaattiaminotransferaasi) > viitealueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini > 1,0 – 1,5 x ULN. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa määriteltiin tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli > 1,5 – 3,0 x ULN, ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli > 3,0 x ULN.

Maksan vajaatoimintaa selvittäneessä tutkimuksessa venetoklaksin C_{max} ja AUC 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli samankaltainen henkilöillä, joilla oli lievä (Child-Pugh A; n = 6) tai kohtalainen (Child-Pugh B; n = 6) maksan vajaatoiminta, verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Henkilöillä, joilla oli vaikea (Child-Pugh C; n = 5) maksan vajaatoiminta, keskimääräinen venetoklaksin C_{max} oli samankaltainen kuin henkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta, mutta venetoklaksin AUC_{inf} oli keskimäärin 2,7-kertainen (vaihteluväli: ei muutoksia - 5-kertainen) verrattuna venetoklaksin AUC_{inf}-arvoihin henkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Iän, sukupuolen ja painon vaikutus

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä, sukupuoli ja paino eivät vaikuta venetoklaksin puhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Venetoklaksin eläintutkimuksissa todettuja toksisuuksia olivat mm. lymfosyyttimäärien ja veren punasolujen massan annosriippuvainen väheneminen. Molemmat löydökset korjautuivat, kun

venetoklaksin anto lopetettiin. Lymfosyyttiarvot korjautuivat 18 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Lääke vaikutti sekä B- että T-soluihin, mutta B-solumäärät vähenivät merkittävimmin.

Venetoklaksi aiheutti myös yksittäisten solujen nekroosia eri kudoksissa, mm. sappirakossa ja eksokriinisessa haimassa. Kudosten rakenteen häiriytymistä tai elinten toimintahäiriötä ei todettu. Löydökset olivat minimaalisia tai lieviä.

Kun venetoklaksia annettiin päivittäin koirille noin 3 kuukauden ajan, se aiheutti etenevää turkin värin muuttumista (turkin valkaistumista), joka johtui karvojen melaniinipigmentin häviämisestä.

Karsinogeenisuus/genotoksisuus

Venetoklaksi ja sen tärkein ihmisellä todettava metaboliitti M27 eivät olleet karsinogeenisia 6 kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (Tg.rasH2), joille annettiin suun kautta enintään 400 mg/kg/vrk venetoklaksia, eivätkä tilanteessa, jossa M27-metaboliitin kerta-annostaso oli 250 mg/kg/vrk. Altistusmarginaalit (AUC) verrattuna kliinisessä käytössä annoksella 400 mg/vrk saavutettavaan AUC-arvoon olivat venetoklaksin kohdalla noin 2-kertaiset ja M27-metaboliitin kohdalla 5,8-kertaiset.

Venetoklaksi ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa, *in vitro* -kromosomipoikkeavuuskokeessa eikä hiiren *in vivo* -mikrotumakokeessa. M27-metaboliitti ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa eikä kromosomipoikkeavuuskokeessa.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevissa tutkimuksissa uros- ja naarashiirillä ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Koirilla tehdyissä yleistä toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin kivistoksisuutta (itusolukatoa), kun altistus oli 0,5–18-kertainen verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla. Ilmiön korjautumista ei ole osoitettu.

Hiirillä tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa venetoklaksi lisäsi implantoituneiden alkuiden kuolemia ja pienensi sikiöiden painoa altistuksilla, jotka olivat 1,1-kertaisia verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla. M27-metaboliitilla, joka on tärkein ihmisellä todettava metaboliitti, oli yhteys implantoituneiden alkuiden kuolemiin ja resorptioihin, kun altistus oli noin 9-kertainen verrattuna ihmisen M27-altistuksen AUC-arvoon 400 mg:n venetoklaksiannoksia käytettäessä. Kaneilla venetoklaksi oli toksinen emolle mutta ei sikiölle, kun altistus oli 0,1-kertainen verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Venclxyto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Polysorbaatti 80 (E433)

Natriumstearyyli-fumaraatti

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumstearyylifumaraatti
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumstearyylifumaraatti
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
2 vuotta.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
2 vuotta.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Venclyxto kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkauksiin, joissa on joko 1, 2 tai 4 kalvopäällysteistä tablettia.

Venclyxto 10 mg tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on joko 10 tai 14 tablettia (kahden tabletin läpipainopakkauksissa).

Venclyxto 50 mg tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on joko 5 tai 7 tablettia (yhden tabletin läpipainopakkauksissa).

Venclyxto 100 mg tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on 7 (yhden tabletin läpipainopakkauksissa) tai 14 tablettia (kahden tabletin läpipainopakkauksissa), tai monipakkauksessa, jossa on 112 tablettia (4 x 28 tablettia (neljän tabletin läpipainopakkauksissa)).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 joulukuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6 syyskuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (5 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (5 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

5 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS – Monipakkaus (mukana blue box -tekstit)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 112 (4 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS – monipakkaus (ei blue box –tekstejä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi samaan aikaan joka päivä aterian ja veden kera.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Venclyxto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta
3. Miten Venclyxto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Venclyxto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Venclyxto on ja mihin sitä käytetään

Mitä Venclyxto on

Venclyxto on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on venetoklaksi. Se kuuluu BCL-2:n estäjien lääkeryhmään.

Mihin Venclyxtoa käytetään

Venclyxtoa käytetään kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien potilaiden hoitoon.

Venclyxtoa voidaan antaa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa tai ainoana lääkkeenä.

KLL on imusoluihin (tiettyihin veren valkosoluihin) ja imusolmukkeisiin vaikuttava syöpätyyppi. KLL-potilaiden imusolut lisääntyvät liian nopeasti ja elävät liian pitkään, jolloin niitä kertyy liian paljon vereen.

Venclyxton vaikutustapa

Venclyxto vaikuttaa estämällä BCL-2-valkuaisaineen toimintaa elimistössä. Tämä valkuaisaine auttaa syöpäsoluja pysymään elossa. Sen toiminnan estäminen auttaa tuhoamaan syöpäsoluja ja pienentämään niiden määrää sekä hidastaa taudin pahenemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta

Älä ota Venclyxto-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle eli venetoklaksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät jotakin alla lueteltavista lääkkeistä hoidon alussa tai annoksen vähittäisen suurentamisvaiheen aikana (annoksen suurentamisvaihe kestää yleensä 5 viikkoa). Vakavat ja henkeä uhkaavat seuraukset ovat mahdollisia, jos Venclyxtoa otetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:
 - itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli sieni-infektioiden hoitoon
 - klaritromysiini bakteeri-infektioiden hoitoon
 - ritonaviiri HIV-infektion hoitoon.

Kun Venclyxto-annos on suurennettu täyden vakioannoksen tasolle, tarkista hoitavalta lääkäriltä, voitko aloittaa uudelleen näiden lääkkeiden käytön.

- jos käytät mäkikuismarohdosvalmistetta, jota käytetään masennuksen hoitoon. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen Venclyxto-valmisteen käyttöä.

On tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle kaikista käyttämistäsi lääkkeistä. Mainitse kaikki reseptilääkkeet, itsehoitolääkkeet, vitamiinit ja luontaistuotteet. Lääkäri saattaa tauottaa jotkin lääkityksesi Venclyxto-hoidon alkuvaiheen ja sen ensimmäisten 5 hoitoviikon ajaksi, jolloin lääkeannoksesi suurennetaan vähitellen täyden ylläpitoannoksen tasolle.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta:

- jos sinulla on munuaisvaivoja, sillä tietyn haittavaikutuksen, ns. tuumorilyysioireyhtymän, riski saattaa suurentua
- jos sinulla on maksavaivoja, sillä tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä. Lääkärisi voi joutua pienentämään Venclyxto-annostasi.
- jos epäilet, että sinulla on infektio, tai jos sinulla on ollut pitkäkestoinen tai toistuva infektio
- jos sinut on tarkoitettu rokottamaan.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Syöpäsolujen nopea hajoaminen hoidon aikana voi aiheuttaa joillekuille tiettyjen veren suolapitoisuuksien (esim. kalium- ja virtsahappopitoisuuksien) poikkeavuuksia. Tämä voi johtaa munuaistoiminnan muutoksiin, sykkeen poikkeavuuksiin tai kouristuskohtauksiin. Tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi. Se voi kehittyä Venclyxto-hoidon ensimmäisten 5 hoitoviikon aikana.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja teettää verikokeita tuumorilyysioireyhtymän varalta.

Ennen Venclyxto-hoidon aloittamista lääkäri saattaa myös antaa sinulle lääkkeitä, jotka estävät virtsahapon kertymistä elimistöön.

Runsas veden juominen eli vähintään 1,5–2 litran vesimäärän juominen päivässä auttaa elimistöä poistamaan syöpäsolujen hajoamistuotteet virtsaan ja voi pienentää tuumorilyysioireyhtymän riskiä (ks. kohta 3).

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on mitä tahansa tuumorilyysioireyhtymän oireita. Ne luetellaan kohdassa 4.

Jos kuulut tuumorilyysioireyhtymän riskiryhmään, sinut saatetaan ottaa sairaalahoitoon, jotta sinulle voidaan tarvittaessa antaa nesteitä laskimoon, verikokeita pystytään tekemään tiheämmin ja haittavaikutuksia pystytään seuraamaan. Näin tarkistetaan, voitko jatkaa turvallisesti tämän lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Venclyxtoa ei pidä antaa lapsille eikä nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Venclyxto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat suurentaa tai pienentää veren venetoklaksipitoisuuksia:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet – flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit – siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, nafsilliini tai rifampisiini
- kouristuskohtausten ehkäisyyn tai epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet – karbamatsepiini, fenytoiini
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet – efavirensi, etraviriini, ritonaviiri
- verenpainelääkkeet tai rasisurintakivun lääkkeet – diltiatseemi, verapamiili
- veren kolesterolipitoisuuksia pienentävät lääkkeet – kolestyramiini, kolestipoli, kolesevelaami
- keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon käytettävä bosentaani
- unihäiriön (narkolepsia) hoitoon käytettävä modafiniili
- mäkikuisma (rohdosvalmiste).

Lääkäri saattaa muuttaa Venclyxto-annostasi.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä Venclyxto voi vaikuttaa niiden tehoon:

- veritulppien estolääkkeet varfariini ja dabigatraani
- sydänlääke digoksiini
- syöpälääke everolimuusi
- elinsiirteen hyljintää ehkäisevä sirolimuusi
- veren kolesterolipitoisuuksia pienentävät statiinit.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita ja ravintolisä. Venclyxto saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Venclyxton tehoon.

Venclyxto ruuan ja juoman kanssa

Älä nauti greippituotteita, pomeranssia tai karambolaa Venclyxton käytön aikana. Älä syö näitä hedelmiä, älä juo niiden mehua äläkä käytä niitä sisältäviä ravintolisä. Ne saattavat suurentaa veren venetoklaksipitoisuuksia.

Raskaus

- Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Venclyxtoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Venetoklaksin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole tietoa.

Ehkäisy

- Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan Venclyxto-hoidon päättymisen jälkeen raskauden välttämiseksi. Jos käytät ehkäisytabletteja tai muuta hormonaalista ehkäisyä, sinun on käytettävä myös estemenetelmää (esim. kondomia), sillä Venclyxto voi vaikuttaa ehkäisytablettien tai muun hormonaalisen ehkäisyn tehoon.
- Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittykö Venclyxton vaikuttava aine rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten perusteella Venclyxto saattaa aiheuttaa miehille hedelmättömyyttä (siittiöiden niukkuutta tai puuttumista). Tämä voi vaikuttaa kykyysi siittää lapsia. Kysy hoitavalta lääkäriltä neuvoa siittiöiden tallettamisesta ennen Venclyxto-hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Venclyxto-lääkkeen ottamisen jälkeen voi esiintyä väsymystä. Se voi vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja tai koneita.

3. Miten Venclyxto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Annostus

Hoidon aluksi otat pientä Venclyxto-annosta 1 viikon ajan. Seuraavien 4 viikon aikana lääkäri suurentaa annosta vähitellen täyteen vakioannokseen. Ensimmäisten 4 viikon aikana saat uuden lääkepakkauksen joka viikko.

- Aloitusannos on 20 mg (kaksi 10 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 50 milligrammaan (yksi 50 mg tabletti) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 100 milligrammaan (yksi 100 mg tabletti) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 200 milligrammaan (kaksi 100 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 400 milligrammaan (neljä 100 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
 - Jos saat Venclyxtoa ainoana lääkkeenä, 400 milligramman vuorokausiannos on vakioannos, ja sen käyttöä jatketaan niin pitkään kuin se on tarpeen.
 - Jos saat Venclyxtoa yhdessä rituksimabin kanssa, käytät 400 milligramman vuorokausiannosta 24 kuukauden ajan.
 - Jos saat Venclyxtoa yhdessä obinututumabin kanssa, käytät 400 milligramman vuorokausiannosta noin 10 kuukauden ajan.

Annosta on ehkä muutettava haittavaikutusten vuoksi. Lääkäri kertoo, mikä annos sopii sinulle.

Miten Venclyxto otetaan

- Tabletit otetaan kerran päivässä aterian kanssa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Nielaise tabletit kokonaisina vesilasillisen kera.
- Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa.

- Ensimmäisten 5 hoitoviikon aikana tabletit tulee ottaa aamuisin, sillä se helpottaa verikoetulosten seurantaan tarvittaessa.

Jos oksennat Venclxyton ottamisen jälkeen, älä ota samana päivänä uutta annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Jos sinun on vaikea ottaa tämä lääke, kerro asiasta lääkärille.

Juo runsaasti vettä

On hyvin tärkeää juoda runsaasti vettä Venclxyto-hoidon ensimmäisten 5 viikon ajan. Se auttaa elimistöä poistamaan syöpäsolujen hajoamistuotteita verestä virtsaan.

Ryhdy juomaan ainakin 1,5–2 litraa vettä vuorokaudessa kaksi päivää ennen Venclxyto-hoidon aloittamista. Tähän määrään voi kuulua myös alkoholittomia ja kofeiinittomia juomia. Greippi-, pomeranssi- ja karambolamehuja ei kuitenkaan saa juoda. Juo edelleen ainakin 1,5–2 litraa vettä vuorokaudessa Venclxyto-hoidon aloituspäivänä. Juo sama määrä vettä (vähintään 1,5–2 litraa vuorokaudessa) kahden päivän ajan ennen annoksen suurentamista ja annoksen suurentamispäivänä.

Jos lääkäri katsoo, että kuulut tuumorilyysioireyhtymän riskiryhmään, sinut saatetaan ottaa sairaalahoitoon. Sairaalassa sinulle voidaan tarvittaessa antaa nesteitä laskimoon, verikokeita pystytään tekemään useammin ja haittavaikutuksia pystytään seuraamaan. Näin tarkistetaan, voitko jatkaa turvallisesti tämän lääkkeen käyttöä.

Jos otat enemmän Venclxyto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Venclxytoa kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan tai mene heti sairaalaan. Ota tabletit ja tämä seloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa Venclxyto-valmistetta

- Jos annoksen tavanomaisesta ottoajankohdasta on alle 8 tuntia, ota annos mahdollisimman pian.
- Jos annoksen tavanomaisesta ottoajankohdasta on yli 8 tuntia, jätä kyseisen päivän lääkeannos ottamatta. Ota lääke taas seuraavana päivänä normaalin aikataulun mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma.

Älä lopeta Venclxyto-valmisteen käyttöä

Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehoita sinua tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Tuumorilyysioireyhtymä (yleinen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Lopeta Venclxyton ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa tuumorilyysioireyhtymän oireista:

- kuume tai vilunväristykset
- pahoinvointi tai oksentelu
- sekavuus
- hengenahdistus
- sydämen rytmihäiriöt
- virtsan tummuus tai sameus
- epätavallisen voimakas väsymys
- lihaskipu tai epämukava tunne nivelissä
- kouristelu tai kouristuskohtaukset

- vatsakipu ja vatsan pullotus.

Alhainen veren valkosolumäärä (neutropenia) ja infektiot (hyvin yleinen – voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

Lääkäri seuraa verisolujen määrää Venclyxto-hoidon aikana. Alhainen veren valkosolumäärä voi suurentaa infektioriskiä. Oireena voi olla kuume, vilunväristykset, heikotus tai sekavuus, yskä, kipu tai kirvely virtsatessa. Jotkin infektiot voivat olla vakavia ja johtaa kuolemaan. Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos sinulla on infektion merkkejä tämän lääkkeen käytön aikana.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkokuume
- ylähengitystieinfektio – merkkejä ovat mm. nuha, kurkkukipu tai yskä
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- ummetus
- väsymys.

Verikokeissa voidaan todeta myös seuraavia:

- alhainen veren punasolumäärä
- alhainen imusolujen (eräiden veren valkosolujen) määrä
- suurentunut kaliumpitoisuus
- elimistön fosfaattipitoisuuden (tietyn elektrolyytti- eli suolapitoisuuden) suureneminen
- pienentynyt kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- vaikea verenmyrkytys (sepsis)
- virtsatietulehdus
- alhainen veren valkosolumäärä ja tähän liittyvä kuume (kuumeinen neutropenia).

Verikokeissa voidaan todeta myös seuraavia:

- suurentunut kreatiniinipitoisuus
- suurentunut virtsa-ainepitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaus-selosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Venclyxto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Venclyxto sisältää

Vaikuttava aine on venetoklaksi.

- Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia.
- Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia.
- Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: kopovidoni (K 28), polysorbaatti 80 (E433), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii)), natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

- Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).
- Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).
- Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).

Venclyxton kuvaus ja pakkauskoot

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 10.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on beige, pitkänomainen tabletti, jonka pituus on 14 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 50.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, pitkänomainen tabletti, jonka pituus on 17,2 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 100.

Venclyxto-tabletit on pakattu läpipainopakkausiksi, jotka on pakattu pahvipakkausiksi seuraavasti:

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 10 tablettia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)
- 14 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 5 tablettia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)
- 7 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 7 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)
- 14 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)
- 112 (4 x 28) tablettia (4 pakkausta, joissa 7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 4 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

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

Polska

AbbVie Polska 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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> ja Fimean verkkosivulla <http://www.fimea.fi>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt venetoklaksia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Vakavien infektioiden (esim. sepsis, keuhkokuume, septinen sokki jne.) katsotaan olevan yleisin venetoklaksihoitoon liittyvä kuolinsyy (perussairautena olevaan syöpätautiin tai taudin etenemiseen liittyvien kuolinsyiden jälkeen). Tällä raportointikaudella tunnistettiin yhteensä 765 raporttia vakavista infektioista. Vakavien infektiotapahtumien kokonaismäärä on suuri, joten terveydenhuollon ammattilaisia on nimenomaisesti muistutettava asiasta. Tästä syystä Venclyxton valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 on oltava itsenäinen alaosio ”infektiot”, jossa on varoituslauseke infektioriskistä ja infektioiden seurannasta. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Lisäksi teksti annoksen pienentämissuosituksista CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä vaikuttaa nyky muodossaan vaikealukuiselta, ja samat tiedot olisivat helpommin luettavissa taulukko-muodossa. Venclyxton valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 kyseisiä tietoja on muokattava tämän mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Venetoklaksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että venetoklaksia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.