

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa 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 rituksimabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) 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.

Annostitrauksen jälkeinen annos venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa käytettäessä

Suosittelu 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 rituksimabihoitojakson ensimmäisestä päivästä laskettuna (ks. kohta 5.1).

Annostitrauksen jälkeinen annos, kun venetoklaksia käytetään ainoana lääkkeenä

Suosittelu 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

Annostitrausvaiheessa potilaiden nesteytyksen on oltava riittävä tuumorilyysioireyhtymän riskin pienentämiseksi. Potilaita kehoitetaan aloittamaan runsas päivittäinen veden juominen 2 päivää ennen annostitrausvaiheen alkua ja jatkamaan sitä koko annostitrausvaiheen 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 titrausvaiheen ajan.

Laboratoriotutkimukset

Ennen lääkkeen antoa: Kaikkien potilaiden veren kemiallinen koostumus on arvioitava ennen ensimmäistä lääkennosta munuaistoiminnan arvioimiseksi ja aiempien poikkeavuuksien korjaamiseksi. Veren kemiallinen koostumus on aina arvioitava uudelleen ennen kutakin titrausvaiheessa 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

Venclxyto-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 lähtö-

tasolle (toipuminen), venetoklaksihoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. Toksisuuden uusiutuessa tai toistuessa on noudatettava taulukossa 2 esitettäviä annoksen pienentämisohteita, 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 tautushetkellä (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 tautotettu yli 1 viikon ajaksi alkuvaiheen 5 viikon annostitrausvaiheen aikana tai yli 2 viikon ajaksi annostitrausvaiheen päättymisen jälkeen, on aiheellista arvioida tuumorilyysioireyhtymän riski uudelleen ja selvittää, tuleeko hoito aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (esim. kaikki tai jotkin annostitraustasot, 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 annostitrausvaiheen aikana sekä muun toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.5).

Hoidon aloitus ja titrausvaihe

Venetoklaksin ja vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Venetoklaksin ja keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava. Jos keskivahvan CYP3A:n estäjän käyttö on välttämätöntä, venetoklaksin aloitus- ja titrausannoksia tulee pienentää vähintään 50 %. Potilaita on seurattava tavallista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Titrausvaiheen päätyttyä

Jos potilas käyttää Venclyxtoa vakaina vuorokausiannoksina, venetoklaksiannosta on pienennettävä 50 %, mikäli samanaikaisesti käytetään keskivahvaa CYP3A:n estäjää, ja 75 %, mikäli samanaikaisesti käytetään vahvaa CYP3A:n estäjää. 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 4.4 ja 4.5).

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 annostitusvaiheen 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 annostitusvaiheen 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).

Pediatriset potilaat

Venetoklaksin 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.

Annostitusvaiheessa 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 annostitusvaiheen 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

Aiemmin hoidetuilla KLL-potilailla, joiden kasvainkuorma on ollut suuri, on ilmennyt venetoklaksihoidon aikana tuumorilyysioireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Venetoklaksi voi pienentää kasvaimen kokoa nopeasti, joten sen käyttöön liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski hoidon alussa tapahtuvan 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 $ALC \geq 25 \times 10^9/l$). 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 annostitusvaiheen 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

Venetoklaksihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu asteen 3 tai 4 neutropeniaa tutkimuksessa, jossa venetoklaksia annettiin yhdessä rituksimabin kanssa (GO28667/MURANO), 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 johtanut sepsis) on ilmoitettu. Tukikeinoja, mm. mikrobilääkitystä infektion merkkien ilmetessä, on harkittava.

Immunisaatio

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

CYP3A:n indusoijat

CYP3A4:n indusoijat samanaikainen anto voi johtaa venetoklaksialtistuksen pienenemiseen ja aiheuttaa siten hoidon tehottomuuden riskin. Vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n indusoijien 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 ehkäisymenetelmää venetoklaksihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Venetoklaksi metaboloituu lähinnä CYP3A-välitteisesti.

Aineet, jotka saattavat muuttaa plasman venetoklaksipitoisuuksia

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 aikaisemmin hoidetuille Non-Hodgkinin lymfoomapotilaille suurensi venetoklaksin C_{\max} -arvon 2,3-kertaiseksi ja sen AUC_{∞} -arvon 6,4-kertaiseksi. Ritonaviirin (vahva CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 50 mg annoksina kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan 6 terveelle henkilölle suurensi venetoklaksin C_{\max} -arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC -arvon 7,9-kertaiseksi. Venetoklaksin anto samanaikaisesti muiden vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa oletettavasti venetoklaksin AUC -arvoa keskimäärin 5,8–7,8-kertaiseksi.

Venetoklaksin 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 venetoklaksin 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, venetoklaksin aloitusannosta ja titrusvaiheen 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 venetoklaksia vakaina vuorokausi-annoksina, venetoklaksiannosta 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. Venetoklaksiannos, 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. Rifampisiin (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, rifampisiin) 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 atsitromysiinia käytetään lyhyen aikaa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa.

Mahahappoa vähentävät valmisteet

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella mahahappoa vähentävät valmisteet (esim. protonipumpun estäjät, H₂-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 leveyden omaavien P-gp:n tai BCRP:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, everolimuusi, sirolimuusi) antoa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa on vältettävä.

Jos kapean terapeuttisen leveyden 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 venetoklaksihoidon 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 lapsen 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 venetoklaksihoito 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 koneiden käyttökykyyn

Venclyxto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin venetoklaksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu uupumusta. Asia on otettava huomioon potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä arvioitaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Venclyxton kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin 546 KLL-potilaasta, jotka saivat venetoklaksihoitoa kliinisissä tutkimuksissa yhdessä rituksimabin kanssa tai ainoana lääkkeenä. Turvallisuusanalyysiin otettiin potilaita yhdestä vaiheen 3 tutkimuksesta (MURANO), kahdesta vaiheen 2 tutkimuksesta (M13-982 ja M14-032) ja yhdestä vaiheen 1 tutkimuksesta (M12-175). 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 estäjähoido oli epäonnistunut. Potilaat saivat venetoklaksia ainoana hoitona (ks. kohta 5.1).

Yhdistelmähoitotutkimuksessa (rituksimabilla) 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 rituksimabin kanssa, olivat keuhkokuume, kuumeinen neutropenia ja TLS. Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 2\%$) olivat keuhkokuume ja kuumeinen neutropenia.

Haittavaikutustaulukko

Venclyxto-hoidon yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään yhteenvetomuodossa taulukossa 3. 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 3: 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
	Melko harvinainen		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 (MURANO-, M13-982-, M14-032- ja M12-175-tutkimusten pohjalta).

Hoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi.

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 15 %:lla MURANO-tutkimuksen potilaista, jotka saivat venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa, ja 14 %:lla venetoklaksin monoterapiatutkimusten potilaista.

MURANO-tutkimuksessa hoito tauotettiin haittavaikutusten vuoksi 71 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista. Yleisin venetoklaksin tauottamiseen johtanut haittavaikutus oli neutropenia (43 %). 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

Venetoklaksihoidon 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 dialyysihoidon vaatinut tapahtuma.

Tuumorilyysioireyhtymän riski pieneni, kun lääkkeen antoprotokollaa korjattiin ja profylaksi- ja seurantatoimia muutettiin. Kliinisissä venetoklaksitutkimuksissa 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 $\mu\text{mol/l}$, 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 rytmihäiriötä, 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 %.

Neutropenia

Neutropenia on tiedossa oleva Venclxyto-hoitoon liittyvä riski. 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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 tukihoidoa 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 syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX52

Vaikutusmekanismi

Venetoklaksi on voimakas, selektiivinen B-solulymfooma 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 ohjelmoidun 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 rituksimabin kanssa vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneiden KLL-potilaiden hoidossa – GO28667-tutkimus (MURANO)

Satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa Venclxyton ja rituksimabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin BR-hoitoon potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu KLL. Venclxyton ja rituksimabin yhdistelmähoidoryhmän potilaat suorittivat Venclxyton 5-viikkoisen annostitrusaika-kaulun kokonaan ja saivat tämän jälkeen 400 mg kerran vuorokaudessa 24 kk ajan ensimmäisen rituksimabihoitojakson 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-solureseptorireitin 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 4 esitetään etenemisvapaan elossaolon tehutulokset ennalta määrätyn ensisijaisen analyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2017).

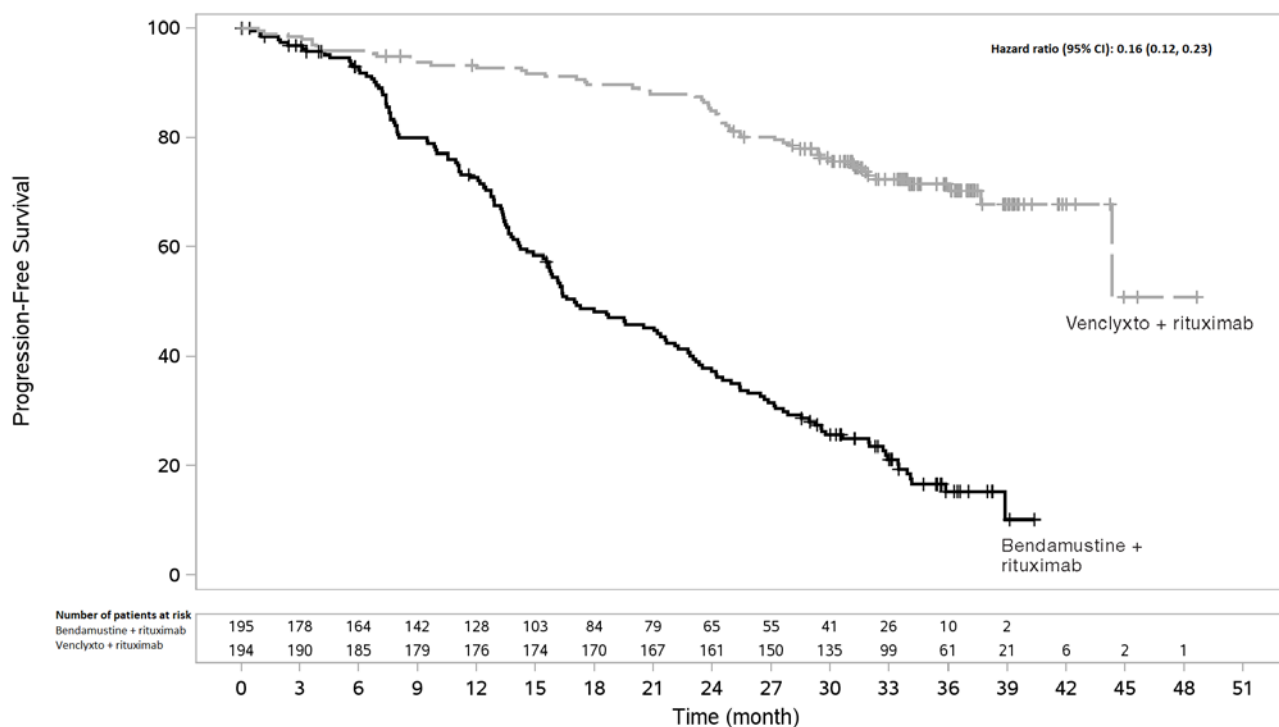
Taulukko 4: Tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaolo aiemmin hoidetuilla KLL-potilailla MURANO-tutkimuksessa

	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)
Riskisuhde (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 1.

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 1: Tutkijan arvioiman etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2018)



Myös riippumaton arviointitoimikunta arvioi ennalta määritellyn ensisijaisen analyysin tehotulokset (tiedonkeruun katkaisuaikajankoa 8.5.2017). Tässä arvioinnissa todettiin, että venetoklaksi- ja rituksimabihoitoa saaneilla oli tilastollisesti merkitsevästi 81 % pienempi taudin etenemisen tai kuoleman riski (riskisuhde 0,19 [95 % lv 0,13; 0,28]; $P < 0,0001$). Ennalta määrätyn ensisijaisen analyysin muita tehotuloksia esitetään taulukossa 5 ja kuvissa 2 ja 3.

Taulukko 5. 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
Vasteprocentti				
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)		
Riskisuhde (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
Riskisuhde	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 = kokonaisvasteprocentti (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 polymeerasiketjureaktiotestillä (ASO-PCR) ja/tai virtausytometrialla. Negatiivisuuden raja-arvo oli yksi KLL-solu 10⁴ leukosyyttä kohti.

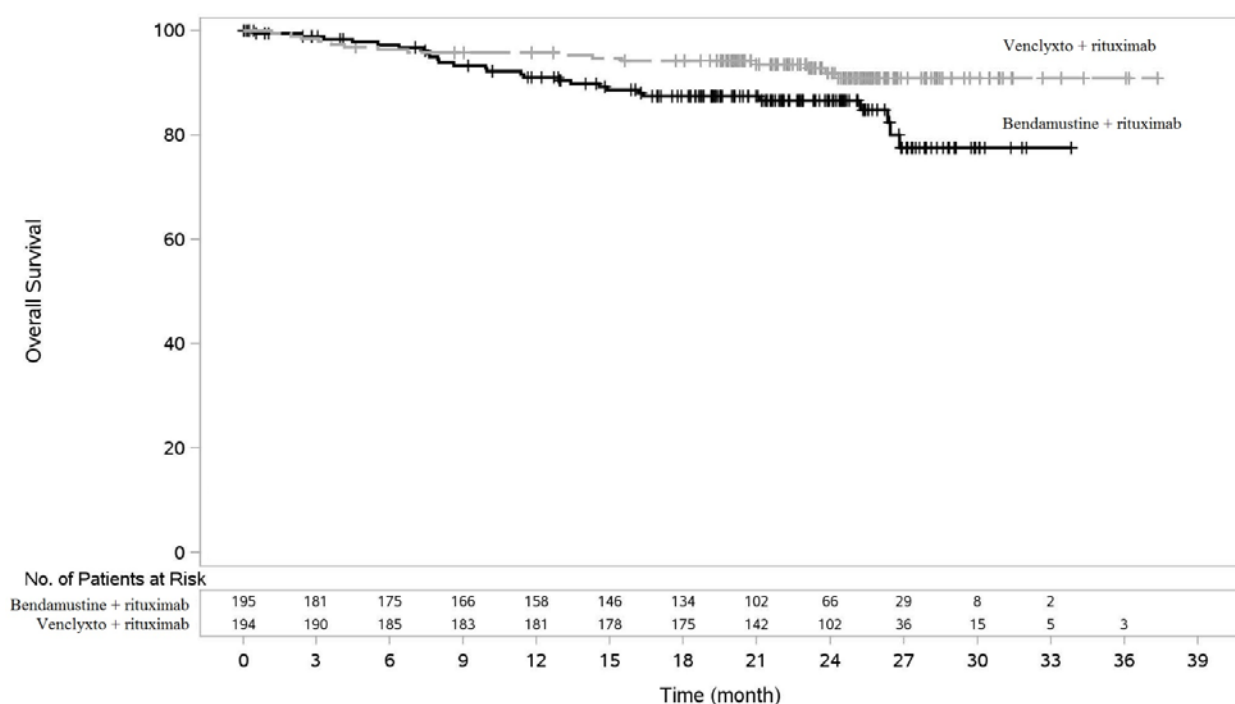
^c Potilaista, joilta oli saatavilla ääreisveren MRD-testitulokset, 72,5 % (121/167) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 20 % (26/128) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista todettiin MRD-negatiivisiksi.

^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 Kokonaiseslosaolotiedot eivät ole vielä valmiit.

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

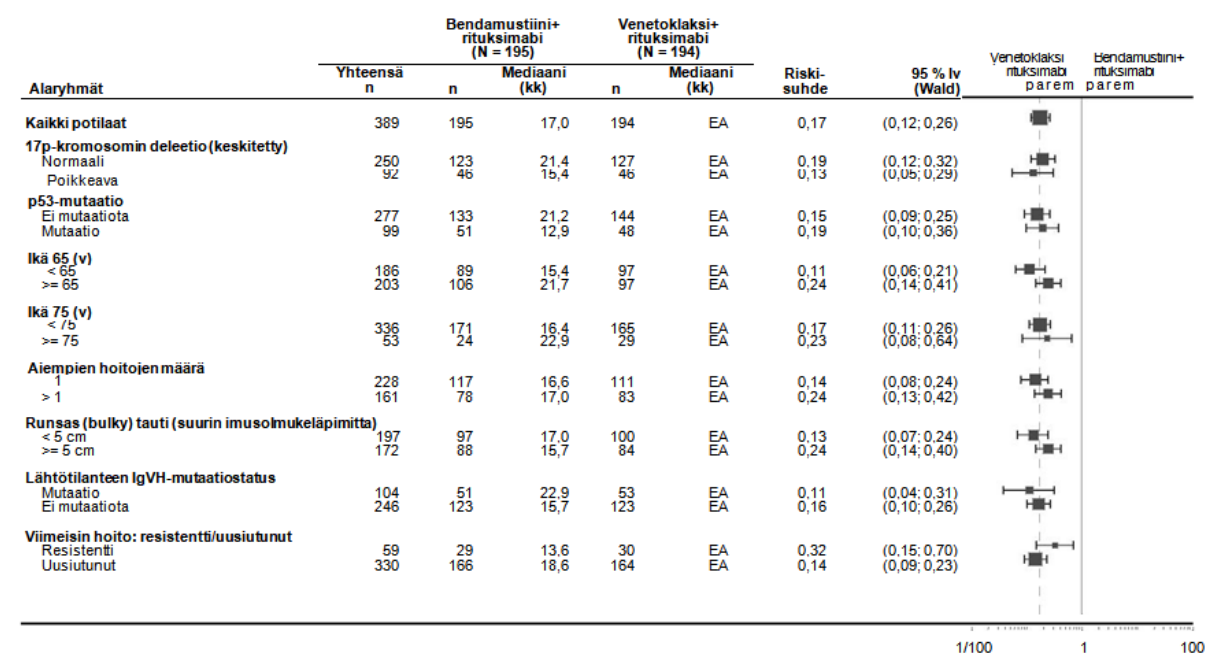
Kuva 2: Kokonaiseslosaolon Kaplan–Meier-käyrät (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa



Alaryhmäanalyysien tulokset

Venetoklaksi- ja rituksimabihoidon todettiin parantavan etenemisvapaan elossaolon tuloksia verrattuna bendamustiini- ja rituksimabihoitoon. Hyöty todettiin johdonmukaisesti kaikissa arvioiduissa 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 3).

Kuva 3. Tutkijan arvioiman etenemsvapaan elossaolon metsikkökuvio (forest plot) MURANO-tutkimuksen eri alaryhmissä



17p-deleetiostatus määritettiin keskuslaboratorion testitulosten pohjalta. Stratifioimaton riskisuhte esitetään X-akselilla logaritmista asteikkoa 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:lla aiemmin hoidetulla KLL-potilaalla, joilla oli 17p-deleetio. Potilaat noudattivat 4–5 viikon annostitrausaikataulua, 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 päätetapahtuma oli riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteprocentti (ORR), joka arvioitiin IWCLL:n vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti. Tehotulokset esitetään taulukossa 6. 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 6: 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
Kokonaisvasteprosentti, % (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 venetoklaksihoitoa suositellun annostitrausaikataulun mukaisesti. Potilaat jatkoivat venetoklaksihoitoa annostuksella 400 mg x 1, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta.

Tiedonkeruun katkaisuaikana (26.7.2017) 127 potilasta oli mukana tutkimuksessa ja sai venetoklaksihoitoa. 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 idelalisibia 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 kokonaisvasteprocentti IWCLL:n päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti arvioituna. Vaste arvioitiin 8 viikon ja 24 viikon kohdalla ja 12 viikon välein tämän jälkeen.

Taulukko 7: Teho 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)
Kokonaisvasteprocentti, % (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			
Kokonaisvasteprocentti, % (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, joka totesi, että kokonaisvasteprocentti 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, kokonaisvasteprocentti 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, kokonaisvasteprocentti 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 296 potilaalla, joista 57 % oli täyttänyt 65 vuotta.

Kokonaisuutena tarkasteltuna turvallisuudessa ja tehossa ei todettu eroja iäkkäämpien ja nuorempien potilaiden välillä venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitotutkimuksessa 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- eikä 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 potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A; n = 6) tai kohtalainen (Child-Pugh B; n = 6) maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Potilailla, joilla on vaikea (Child-Pugh C; n = 5) maksan vajaatoiminta, keskimääräinen venetoklaksi C_{max} oli samankaltainen kuin potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta, mutta venetoklaksin AUC_{inf} oli keskimäärin 2,7-kertainen (vaihteluväli: ei muutoksia - 5-kertainen) verrattuna venetoklaksin AUC_{inf} -arvoihin potilailla, joilla on 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

Venetoklaksilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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 suositusannoksilla. Ilmiön korjautumista ei ole osoitettu.

Hiirillä tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa venetoklaksi lisäsi implantoituneiden alkioiden kuolemia ja pienensi sikiöiden painoa altistuksilla, jotka olivat 1,1-kertaisia verrattuna ihmisen AUC-altistukseen suositusannoksilla. Kaneilla venetoklaksi oli toksinen emolle mutta ei sikiölle, kun altistus oli 0,1-kertainen verrattuna ihmisen AUC-altistukseen suositusannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Polysorbaatti 80 (E433)

Natriumstearyyylifumaraatti

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 Kesto aika

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 määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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 PISTEKIRJOITUKSELLE

venclyxto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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 PISTEKIRJOITUKSELLE

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. 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 Venclyxtoa
3. Miten Venclyxtoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Venclyxton 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 lääker ryhmään.

Mihin Venclyxtoa käytetään

Venclyxtoa käytetään kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien potilaiden hoitoon, kun tauti on uusiutunut tai muulla hoidolla ei ole saatu vastetta.

Venclyxtoa voidaan antaa yhdessä rituksimabin 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 Venclyxtoa

Älä ota Venclyxtoa

- 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 Venclyxton 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 Venclyxtoa:

- 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 rokottaa.

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
- bakteri-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 Venclyxtoa 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.

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 seuranta tarvittaessa.

Jos oksennat Venclyxton 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 Venclyxto-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 Venclyxto-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 Venclyxto-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 Venclyxtoa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Venclyxtoa

- 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 Venclyxton 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 Venclyxton 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) (hyvin yleinen – voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

Lääkäri seuraa verisolujen määrää Venclyxto-hoidon aikana. Alhainen veren valkosolumäärä voi suurentaa infektoriskiä. 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

- 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:sta)

- 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. Venclyxton 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 tule 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

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

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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.