

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur
Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur
Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af venetoclaxi.

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af venetoclaxi.

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af venetoclaxi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Venclyxto 10 mg filmuhúðuð tafla
Fölgul, hringlaga tvíkúpt tafla, 6 mm að þvermáli, merkt með V á annarri hliðinni og 10 á hinni.

Venclyxto 50 mg filmuhúðuð tafla
Drapplítuð, ílöng tvíkúpt tafla, 14 mm að lengd, 8 mm breið, merkt með V á annarri hliðinni og 50 á hinni.

Venclyxto 100 mg filmuhúðuð tafla
Fölgul, ílöng tvíkúpt tafla, 17,2 mm að lengd, 9,5 mm breið, merkt með V á annarri hliðinni og 100 á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Venclyxto ásamt obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) (sjá kafla 5.1).

Venclyxto ásamt rituximabi er ætlað til meðferðar á CLL hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður.

Venclyxto einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á CLL:

- þegar brottfall hefur orðið á 17p eða TP53 stökkbreyting er til staðar hjá fullorðnum sjúklingum, þar sem meðferð með hemli á B-frumu viðtakaferli hentar ekki eða hefur brugðist, eða
- þegar 17p brottfall eða TP53 stökkbreyting er ekki til staðar hjá fullorðnum sjúklingum þar sem bæði krabbameinslyfja-ónæmismeðferð og meðferð með hemli á B-frumu viðtakaferli hafa brugðist.

Venclyxto ásamt vanmetýlerandi lyfi (hypomethylating agent) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði (AML) þegar öflug krabbameinslyfjameðferð kemur ekki til greina.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með venetoclaxi skal hafin af og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Sjúklingar sem fá meðferð með venetoclaxi kunna að þróa með sér æxlislýsuheilkenni (TLS). Fylgja skal upplýsingum sem lýst er í þessum kafla, þar á meðal áhættumati, forvarnarráðstöfunum, áætlun um skammtastillingu (dose titration), eftirliti með rannsóknaniðurstöðum og lyfjamilliverkunum, til að koma í veg fyrir og minnka hættu á TLS.

Skammtar

Langvinnt eitifrumuhvítblæði

Áætlun um skammtastillingu

Upphafsskammtur er 20 mg af venetoclaxi einu sinni á sólarhring í 7 daga. Skammtinn skal auka smám saman á 5 vikna tímabili í dagskammt sem er 400 mg eins og sýnt er í töflu 1.

Tafla 1: Áætlun um skammtaaukningu hjá sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði

Vika	Dagskammtur venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Fimm vikna áætlun um skammtastillingu er gerð til að draga smám saman úr æxlisbyrði (minnka) og draga úr hættu á æxlislýsuheilkenni.

Venetoclax ásamt obinutuzumabi

Gefa skal venetoclax í alls 12 lotum, hver lota er 28 dagar: 6 lotur ásamt obinutuzumabi, síðan 6 lotur af venetoclaxi sem einlyfjameðferð.

Byrja skal gjöf obinutuzumabs með 100 mg í lotu 1, degi 1, síðan 900 mg sem má gefa á degi 1 eða degi 2. Gefið 1.000 mg á degi 8 og degi 15 í lotu 1 og eftir það á degi 1 í hverri 28 daga lotu, 6 lotur alls.

Byrja á 5 vikna áætlun skammtastillingar venetoclax (sjá töflu 1) í lotu 1, degi 22 og halda áfram út lotu 2, dag 28.

Eftir að áætlunin um skammtastillingu er lokið er ráðlagður skammtur af venetoclaxi 400 mg einu sinni á sólarhring frá lotu 3, degi 1 af obinutuzumabi til síðasta dags lotu 12.

Skammtur eftir skammtaaðlögun fyrir venetoclax ásamt rituximabi

Ráðlagður skammtur af venetoclaxi ásamt rituximabi er 400 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1 fyrir nákvæmar upplýsingar um samsettu meðferðina).

Gefa skal rituximab eftir að sjúklingur hefur lokið áætlun um skammtaaðlögun og hefur fengið ráðlagða dagskammtinn 400 mg af venetoclaxi í 7 daga.

Venetoclax er notað í 24 mánuði frá lotu 1 degi 1 fyrir rituximab (sjá kafla 5.1).

Skammtur eftir skammtaaðlögun fyrir venetoclax einlyfjameðferð

Ráðlagður skammtur af venetoclaxi er 400 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð er haldið áfram þar til sjúkdómur ágerist eða sjúklingur þolir meðferðina ekki lengur.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Ráðlögð skammtaáætlun venetoclax (ásamt skammtastillingu) er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Áætlun um skammtaaukningu hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði

Dagur	Dagskammtur venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 og áfram	400 mg

Azacitidin 75 mg/m² líkamsyfirborðs er gefið annaðhvort í bláæð eða undir húð á dögum 1-7 í hverri 28 daga lotu og byrja á lotu 1 degi 1.

Decitabin 20 mg/m² líkamsyfirborðs er gefið í bláæð á dögum 1-5 í hverri 28 daga lotu og byrja á lotu 1 degi 1.

Gera má hlé á skammtagjöf venetoclax eftir þörfum til að hafa stjórn á eiturvekunum á blóð og endurheimt blóðkornafjölda (sjá töflu 6).

Halda skal áfram notkun venetoclax ásamt vanmetýlerandi lyfi þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanleg eiturvekun sést.

Forvörn gegn æxlislýsuheilkenni (TLS)

Sjúklingar sem fá meðferð með venetoclaxi geta fengið æxlislýsuheilkenni. Sjá viðeigandi kafla hér aftar um nánari upplýsingar um aðgerðir eftir ábendingu.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Venetoclax getur valdið hraðri minnkun æxlis og skapað hættu á TLS á 5 vikna upphafstímabilinu þegar skammtar eru auknir hjá öllum sjúklingum með CLL óháð æxlisbyrði og öðrum einstaklingsbundnum þáttum. Breytingar á blóðsöltum í samræmi við TLS sem bregðast verður skjótt við geta orðið strax 6 til 8 klst. eftir fyrsta skammt af venetoclaxi og við hverja skammtaaukningu. Meta skal einstaklingsbundna þætti sjúklinga að því er varðar hættu á TLS og gefa sjúklingum í forvarnarskyni vökva og lyf við þvagsýrudreyra áður en fyrsti skammtur af venetoclax er gefinn til að minnka hættu á TLS.

Hætta á TLS er samfelld og byggist á mörgum þáttum, aðrir sjúkdómar þar meðtaldir, sérstaklega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) <80 ml/mín.) og æxlisbyrði. Miltisstækkun getur

aukið heildarhættu á TLS. Hættan getur minnkað eftir því sem æxlisbyrði minnkar með venetoclax meðferð (sjá kafla 4.4).

Áður en meðferð með venetoclaxi hefst verður að meta æxlisbyrði hjá öllum sjúklingum, þ.m.t. með myndgreiningu (t.d. með sneiðmynd). Meta á blóðsölt (kalíum, þvagsýru, fosfór, kalsíum og kreatínín) og óeðlileg gildi sem fyrir eru skulu leiðrétt.

Tafla 3 hér fyrir neðan lýsir ráðlagðri fyrirbyggjandi meðferð við TLS og eftirliti við meðferð með venetoclaxi, byggt á ákvarðaðri æxlisbyrði samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4). Auk þess skal athuga alla aðra sjúkdóma sjúklinga til þess að tekið sé tillit til áhættu við fyrirbyggjandi meðferð og eftirlit, annaðhvort á göngudeild eða á sjúkrahúsi.

Tafla 3: Ráðlögð fyrirbyggjandi meðferð við TLS út frá æxlisbyrði sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

(CLL)Æxlisbyrði		Fyrirbyggjandi meðferð		Eftirlit með blóðsöltum ^{c,d}
		Vökvagjöf ^a	Lyf við þvagsýrudreyra ^b	Aðstæður og tíðni mats
Lítill	Allir eitlar <5 cm OG fj. eitilfrumna <25 x10 ⁹ /l	Til inntöku (1,5-2 l)	Allópúrinól	Sjúklingur á göngudeild <ul style="list-style-type: none"> Fyrsti 20 mg og 50 mg skammtur: Á undan skammti, 6 til 8 klukkustundir, 24 klukkustundir Næstu skammtaaukningar: Á undan skammti
Miðlungs	Einhver eitill 5 cm til <10 cm EÐA fj. eitilfrumna ≥25 x10 ⁹ /l	Til inntöku (1,5-2 l) og íhuga einnig í bláæð til viðbótar	Allópúrinól	Sjúklingur á göngudeild <ul style="list-style-type: none"> Fyrsti 20 mg og 50 mg skammtur: Á undan skammti, 6 til 8 klukkustundir, 24 klukkustundir Næstu skammtaaukningar: Á undan skammti Fyrsti 20 mg og 50 mg skammtur: Íhuga innlögn sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl <80 ml/mín.; sjá hér fyrir neðan um eftirlit á sjúkrahúsi

Mikil	Einhver eitill ≥ 10 cm EÐA fj. eitilfrumna $\geq 25 \times 10^9/l$ OG einhver eitill ≥ 5 cm	Til inntöku (1,5-2 l) og í bláæð (150-200 ml/klst. eins og sjúklingurinn þolir)	Allópúrinól; íhuga skal rasburicase ef upphafsgildi þvagsýru eru hækkuð	Á sjúkrahúsi <ul style="list-style-type: none"> Fyrsti 20 mg og 50 mg skammtur: Á undan skammti, 4, 8, 12 og 24 klukkustundir Sjúklingur á göngudeild <ul style="list-style-type: none"> Næstu skammtaaukningar: Á undan skammti, 6 til 8 klukkustundir, 24 klukkustundir
-------	---	---	---	---

CrCl = kreatínínúthreinsun.

^aGefið sjúklingum fyriræli um að drekka vatn daglega frá því tveimur dögum fyrir skammtatitrun og meðan á henni stendur, sérstaklega dagana fyrir fyrstu skammta, á þeim dögum og við hverja skammtaaukningu. Ef sjúklingar þola ekki vökvagjöf með inntöku skal gefa þeim vökva í bláæð.

^bHefja skal gjöf allópúrinól- eða xantín-oxidasahemils 2 til 3 dögum áður en meðferð með venetoclaxi hefst.

^cMæla skal blóðsölt (kalíum, þvagsýru, fosfór, kalsíum og kreatínín) og fara yfir í rauntíma.

^dVið næstu skammtaaukningar skal mæla blóðsölt eftir 6 til 8 klukkustundir og 24 klukkustundir hjá sjúklingum sem áfram eru í áhættu vegna TLS.

Breytingar á skömmtum vegna æxlislýsuheilkennis og annarra eiturvekana

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta vegna eiturvekana. Sjá töflu 4 og töflu 5 fyrir ráðlagðar skammtabreytingar vegna eiturvekana sem tengjast venetoclaxi.

Tafla 4: Ráðlagðar breytingar á skömmtum venetoclax vegna eiturvekana^a í langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Verkun	Tilvik	Aðgerð
Æxlislýsuheilkenni		
Breytingar á blóðsöltum eða einkenni sem benda til TLS	Hvaða sem er	Sleppa skammti næsta dags. Ef breytingin gengur til baka innan 24 til 48 klst. eftir síðasta skammt skal halda áfram meðferð með sama skammti.
		Ef einhverjar breytingar á blóðsöltum þurfa meira en 48 klst. til að ganga til baka skal meðferð hafin á ný með minni skammti (sjá töflu 5).
		Ef tilvik eru um klínískt TLS ^b skal meðferð hafin á ný með minni skammti eftir að það hefur gegnið til baka (sjá töflu 5).

Eiturverkanir aðrar en á blóð		
Eituráhrif af 3. eða 4. stigi sem ekki eru blóðfræðileg	1. tilvik	Gera hlé á meðferð með venetoclaxi. Þegar eiturverkanir hafa gengið til baka til 1. stigs eða að upphafsgildi má halda meðferð með venetoclaxi áfram með sama skammti. Ekki þarf að aðlaga skammta.
	2. tilvik og síðari	Gera hlé á meðferð með venetoclaxi. Fylgja leiðbeiningum um minnkun skammta í töflu 5 þegar meðferð með venetoclaxi er haldið áfram eftir að eituráhrifin hafa gengið til baka. Læknirinn getur samkvæmt eigin ákvörðun minnkað skammtinn enn frekar.
Eiturverkanir á blóð		
Daufkyrningafæð af stigi 3 með sýkingu eða hita eða eituráhrif í blóði af stigi 4 (að undanskilinni eitifrumnafæð)	1. tilvik	Gera hlé á meðferð með venetoclaxi. Til að minnka hættu á sýkingum tengdum daufkyrningafæð má gefa hvítkornavaxtarþátt (G-CSF) með venetoclaxi ef klínískar ábendingar eru fyrir hendi. Þegar eiturverkanir hafa gengið til baka til 1. stigs eða að upphafsgildi má halda meðferð með venetoclaxi áfram með sama skammti.
	2. tilvik og síðari	Gera hlé á meðferð með venetoclaxi. Íhuga gjöf G-CSF ef við á klínískt. Fylgja leiðbeiningum um minnkun skammta í töflu 5 þegar meðferð með venetoclaxi er haldið áfram þegar viðbrögðin hafa gengið til baka. Læknir getur ákveðið að minnka skammtinn enn frekar.
<p>Íhuga skal að hætta meðferð með venetoclaxi hjá sjúklingum þegar minnka þarf skammta undir 100 mg lengur en í 2 vikur.</p> <p>^aAukaverkanir voru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE útg. 4.0.</p> <p>^bKlínískt TLS var skilgreint sem TLS á rannsóknarstofu sem hefur klínískar afleiðingar, svo sem bráða nýrnabilun, hjartsláttartruflanir eða flog og/eða skyndidauða (sjá kafla 4.8).</p>		

Tafla 5: Skammtaaðlögun vegna TLS og annarra eiturvekana hjá sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði

Skammtur við meðferðarhlé (mg)	Skömmun hafin á ný (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Halda skal áfram með breyttum skammti í 1 viku áður en skammtur er aukinn.	

Þegar hlé á meðferð hefur staðið lengur en í 1 viku fyrstu 5 vikur skammtastillingar eða lengur en í 2 vikur eftir að tímabili skammtastillingar er lokið skal endurmeta TLS áhættu til að ákveða hvort nauðsynlegt sé að hefja meðferð með minni skammti (t.d. öll eða sum þrep skammtastillingar; sjá töflu 5).

Brátt mergfrumuhvítblæði

Skammtastilling venetoclax dagskammts er 3 dagar með azacitidini eða decitabini (sjá töflu 2).

Fylgja skal fyrirbyggjandi ráðstöfunum sem taldar eru upp hér fyrir neðan:

Allir sjúklingar skulu vera með hvítkornafjölda $<25 \times 10^9/l$ áður en byrjað er að nota venetoclax og þörf getur verið á frumufækkun áður en meðferðin hefst.

Allir sjúklingar skulu fá nægan vökva og fá þvagsýruhemjandi lyf áður en fyrsti skammtur af venetoclaxi er gefinn og á tímabili skammtastillingar.

Meta á blóðsölt (kalíum, þvagsýru, fosfór, kalsíum og kreatínín) og óeðlileg gildi sem fyrir eru skulu leiðrétt áður en meðferð með venetoclaxi er hafin.

Fylgjast skal með blóðsöltum vegna æxlislýsuheilkennis áður en skammturinn er gefinn, 6 til 8 klst. eftir hverja nýja skammtaaðlögun og 24 klst. eftir síðasta skammtinn.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir æxlislýsuheilkenni (t.d. kímfrumur í blóðrás, mikið hvítblæði í beinmerg, hækkuð gildi laktat dehydrogenasa fyrir meðferð [LDH] eða minnkuð nýrnastarfsemi) skal íhuga viðbótaraðgerðir, þ.m.t. aukið eftirlit með rannsóknaniðurstöðum og minni upphafsskammt venetoclax.

Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðkornafjölda þar til frumufæð er gengin til baka. Skammtabreytingar og meðferðarhlé vegna frumufæðar fara eftir stöðu sjúkdómshlés. Skammtabreytingar venetoclax vegna aukaverkana eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana við brátt mergfrumuhvítblæði

Aukaverkun	Tilvik	Skammtabreyting
Aukaverkun á blóð		
4. stigs daufkyrningafæð (ANC <500/míkrólítra) með eða án hita eða sýkingar; eða 4. stigs blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna <25 × 10 ³ /míkrólítra)	Tilvik áður en sjúkdómshlé næst ^a	Í flestum tilvikum á ekki að hætta notkun venetoclax ásamt azacitidini eða decitabini vegna frumufæðar áður en sjúkdómshlé næst.
	Fyrsta tilvik eftir að sjúkdómshlé næst og varir í a.m.k. 7 daga.	Fresta á næstu lotum meðferðar með venetoclaxi ásamt azacitidini eða decitabini og hafa eftirlit með blóðkornafjölda. Gefa skal stofnfrumuvaxtarþátt G-CSF ef það á við klínískt við daufkyrningafæð. Við hjöðnun að 1. eða 2. stigi skal hefja aftur notkun venetoclax í sama skammti ásamt azacitidini eða decitabini.
	Síðari tilvik í lotum eftir að sjúkdómshléi er náð og sem vara í 7 daga eða lengur.	Fresta á næstu lotum meðferðar með venetoclaxi ásamt azacitidini eða decitabini og hafa eftirlit með blóðkornafjölda. Gefa skal stofnfrumuvaxtarþátt CSF ef það á við klínískt við daufkyrningafæð. Við hjöðnun að 1. eða 2. stigi skal hefja aftur notkun venetoclax í sama skammti ásamt azacitidini eða decitabini og stytta gjöf venetoclax um 7 daga í hverri lotu eftir það, í 21 dag í stað 28 daga. Sjá nánar upplýsingar um ávísun azacitidins.
Aðrar aukaverkanir en á blóð		
3. eða 4. stigs aðrar aukaverkanir en á blóð	Öll tilvik	Gera skal hlé á notkun venetoclax ef viðbrögð ganga ekki til baka með stuðningsmeðferð. Við hjöðnun að 1. stigi eða upphafsgildi skal hefja aftur notkun venetoclax í sama skammti.
^a Hafa skal í huga mat á beinmerg.		

Breytingar á skömmtum vegna notkunar CYP3A hemla

Samhliðanotkun venetoclax og öflugra eða meðalöflugra CYP3A hemla eykur útsetningu (þ.e. C_{max} og AUC) fyrir venetoclaxi og getur aukið hættu á TLS við upphaf skammtaaukningar og meðan á henni stendur og fyrir aðrar eiturverkanir (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði er samhliðanotkun venetoclax og öflugra CYP3A hemla frábending við upphaf meðferðar og meðan á skammtaödlögun stendur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Hjá öllum sjúklingum skal fylgja ráðleggingum um aðgerðir vegna lyfjamilliverkana sem teknar eru saman í töflu 7 ef nauðsynlegt er að nota CYP3A hemil. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga um eiturverkanir og skammta gæti þurft að aðlaga frekar. Skammtur af venetoclaxi sem notaður var áður en meðferð með CYP3A hemli var hafin skal gefinn á ný 2 til 3 dögum eftir að notkun hemilsins var hætt (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Tafla 7: Aðgerðir vegna mögulegra milliverkana venetoclax og CYP3A hemla

Hemill	Fasi	Langvinnt eitolfrumuhvítblæði	Brátt mergfrumuhvítblæði
Öflugur CYP3A hemill	Upphaf meðferðar og skammtaaðlögunarfasa	Frábending	Dagur 1 – 10 mg Dagur 2 – 20 mg Dagur 3 – 50 mg Dagur 4 – 100 mg eða minna
	Stöðugur daglegur skammtur (Eftir skammtaaðlögunarfasa)	Minnka skammt venetoclax í 100 mg eða minna (eða um a.m.k. 75% ef honum hefur þegar verið breytt af öðrum ástæðum)	
Meðalöflugur CYP3A hemill^a	Allir	Minnka skammt venetoclax um a.m.k. 50%	
^a Hjá sjúklingum með langvinnt eitolfrumuhvítblæði skal forðast samhliða notkun venetoclax og meðalöflugra CYP3A hemla í upphafi meðferðar og meðan á tímabili skammtastillingar stendur. Hafa skal í huga notkun annarra lyfja eða minnka skammt venetoclax eins og lýst er í töflunni.			

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af venetoclaxi í innan við 8 klst. frá þeim tíma sem hann er vanalega tekinn skal sjúklingurinn taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og mögulegt er sama dag. Ef sjúklingur gleymir og lengri tími en 8 klst. hafa liðið skal ekki taka skammtinn sem gleymdist og halda áfram með venjulega skammtaáætlun næsta dag.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið skammt skal ekki taka viðbótarskammt þann dag. Næsta ávísaðan skammt skal taka á venjulegum tíma næsta dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 80$ ml/mín.) geta þurft öflugri fyrirbyggjandi aðgerðir og eftirlit til að draga úr hættu á TLS þegar meðferð er hafin og við skammtaaukningu (sjá Forvörn gegn æxlislýsuheilkenni hér að ofan). Venetoclax skal aðeins gefið sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/mín. og < 30 ml/mín.) ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga um eiturvekanir vegna aukinnar hættu á TLS (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/mín. og < 90 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi. Nánar skal fylgjast með sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi m.t.t. vísbendinga um eiturvekanir þegar meðferð er hafin og við skammtaaukningu (sjá kafla 4.8).

Skammtaminnkun upp á að minnsta kosti 50% alla meðferðina er ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Nánar skal fylgjast með þessum sjúklingum m.t.t. vísbendinga um eiturvekanir (sjá kafla 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun venetoclax hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Venclyxto filmuhúðaðar töflur eru til inntöku. Sjúklingum skal sagt að gleypa töflurnar heilar með vatni á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Taka á töflurnar með máltíð til að forðast hættu á verkunarleysi (sjá kafla 5.2). Ekki skal tryggja, mylja eða brjóta töflurnar áður en gleypst er.

Á tímabili skammtastillingar skal taka venetoclax að morgni til að auðvelda eftirlit með rannsóknaniðurstöðum.

Forðast skal fæðu úr greipaldinum, Seville appelsinum og stjörnuávexti (carambola) meðan á meðferð með venetoclaxi stendur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði við upphaf meðferðar og á tíma skammtaaukningar (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliðanotkun samsetninga sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort) (sjá kafla 4.4. og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni (TLS), þ.m.t. banvæn tilvik og nýrnabilun sem krafðist himnuskiljunar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með venetoclaxi (sjá kafla 4.8).

Venetoclax getur valdið hraðri minnkun æxlis og því valdið hættu á TLS í upphafi og á tímabili þegar skammtar eru auknir. Breytingar á blóðsöltum í tengslum við TLS sem bregðast verður skjótt við geta orðið strax 6 til 8 klst. eftir fyrsta skammt af venetoclaxi og við hverja skammtaaukningu. Við lyfjagát eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um TLS, þar á meðal banvæn tilvik, eftir stakan 20 mg skammt af venetoclaxi. Fylgja skal upplýsingum sem lýst er í kafla 4.2, þar á meðal áhættumati, forvarnarráðstöfunum, skammtastillingar- og breytingaáætlun, eftirliti með rannsóknaniðurstöðum og lyfjamilliverkunum, til að koma í veg fyrir og minnka hættu á TLS.

Hætta á TLS er samfelld og byggð á mörgum þáttum (sérstaklega skertri nýrnastarfsemi), þar á meðal öðrum sjúkdómum, mikilli æxlisbyrði og miltílsstækkun með CLL.

Meta skal alla sjúklinga vegna áhættu og þeir skulu fá viðeigandi forvörn vegna TLS, vökvagjöf og lyf við þvagsýrudreyra. Fylgjast skal með blóðsöltum og bregðast við óeðlilegum gildum tafarlaust. Beita skal öflugari aðgerðum (vökvagjöf í æð, tíðara eftirlit, sjúkrahúsinnlögn) ef heildaráhætta eykst. Gera skal hlé á gjöf ef þörf krefur; þegar meðferð með venetoclaxi er hafin aftur skal fylgja leiðbeiningum um breytingar á skömmtum (sjá töflu 4 og töflu 5). Fylgja skal leiðbeiningum um forvörn gegn æxlislýsuheilkenni (sjá kafla 4.2).

Samhliðanotkun lyfsins og öflugra eða meðalöflugra CYP3A hemla eykur útsetningu fyrir venetoclaxi og getur aukið hættu á TLS við upphaf meðferðar og á tímabili skammtaaukningar (sjá kafla 4.2 og 4.3). Einnig kunna hemlar á P-gp eða BCRP að auka útsetningu fyrir venetoclaxi (sjá kafla 4.5)

Daufkyrningafæð og sýkingar

Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði hefur verið tilkynnt um 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fá meðferð með venetoclaxi í samsettum rannsóknum með rituximabi eða obinutuzumabi og í rannsóknum á einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði er 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð algeng fyrir meðferð. Daufkyrningingum getur fækkað við meðferð með venetoclaxi ásamt vanmetýlerandi lyfi. Daufkyrningafæð getur komið aftur í síðari meðferðarlotum.

Fylgjast skal með heildarblóðkornatalningu meðan á meðferð stendur. Meðferðarhlé eða skammtaminnkun er ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum þ.m.t. banvæn tilfelli sýklasóttar (sjá kafla 4.8). Hafa þarf eftirlit með teiknum og einkennum sýkingar. Grun um sýkingu skal meðhöndla fljótt og með viðeigandi meðferð, þ.m.t. með örverueyðandi lyfjum, meðferðarhléi eða skammtaminnkun og notkun vaxtarþátta G-CSF) eins og við á (sjá kafla 4.2).

Ónæmisáðgerðir

Öryggi og verkun ónæmisáðgerða með lifandi veikluðu bóluefni, samhliða eða eftir meðferð með venetoclaxi, hefur ekki verið rannsakað. Ekki skal gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð stendur eða eftir hana fyrr en B-frumur eru orðnar eðlilegar.

CYP3A virkjar

Gjöf CYP3A4 virkja samhliða getur leitt til minni útsetningar fyrir venetoclaxi og þar af leiðandi hættu á verkunarleysi. Forðast skal samhliðanotkun venetoclax með öflugum eða meðalöflugum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun venetoclax stendur (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Venetoclax umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A.

Lyf sem geta breytt plasmabéttni venetoclax

CYP3A hemlar

Þegar 400 mg af ketoconazoli sem er öflugur CYP3A, P-gp og BCRP hemill var gefið samhliða einu sinni á dag í 7 daga, 11 sjúklingum, jókst C_{max} fyrir venetoclax 2,3-falt og AUC 6,4-falt. Þegar 50 mg af ritonaviri sem er öflugur CYP3A og P-gp hemill, var gefið samhliða einu sinni á dag í 14 daga, 6 heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} fyrir venetoclax 2,4-falt og AUC $_{\infty}$ 7,9-falt. Samanborið við venetoclax 400 mg eitt og sér, jók samhliða gjöf 300 mg posaconazol, öflugur CYP3A og P-gp hemill, ásamt venetoclaxi 50 mg og 100 mg í 7 daga hjá 12 sjúklingum C_{max} fyrir venetoclax 1,6-falt og 1,9-falt, og AUC 1,9-falt og 2,4-falt, í sömu röð. Gert er ráð fyrir að gjöf venetoclax samhliða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum auki AUC fyrir venetoclax að meðaltali 5,8-falt til 7,8-falt.

Hjá sjúklingum sem þurfa samhliðanotkun venetoclax með öflugum CYP3A hemlum (t.d. itraconazol, ketoconazoli, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, ritonavir) eða meðalöflugra CYP3A hemla (t.d. ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, verapamil) skal skömmun venetoclax vera samkvæmt töflu 7. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. eiturvekana og skammt gæti þurft að aðlaga frekar. Skammtur af venetoclaxi sem notaður var áður en meðferð með CYP3A hemli var hafin skal gefinn á ný 2 til 3 dögum eftir að notkun hemilsins var hætt (sjá kafla 4.2).

Forðast skal fæðu úr greipaldinum, Seville appelsínunum og stjörnuávexti (carambola) meðan á meðferð með venetoclaxi stendur, því þeir innihalda CYP3A hemla.

P-gp og BCRP hemlar

Venetoclax er hvarfefni P-gp og BCRP. Þegar 11 heilbrigðir þátttakendur fengu 600 mg stakan skammt af rifampicini sem er P-gp hemill samhliða, jókst C_{max} fyrir venetoclax um 106% og AUC um 78%. Forðast skal notkun venetoclax og P-gp og BCRP hemla samhliða í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu; ef ekki verður komist hjá notkun P-gp og BCRP hemla skal fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga um eiturverkanir (sjá kafla 4.4).

CYP3A virkjar

Þegar 10 heilbrigðir þátttakendur fengu 600 mg rifampicins sem er öflugur CYP3A virkir, einu sinni á dag í 13 daga minnkaði C_{max} fyrir venetoclax um 42% og AUC um 71%. Forðast skal samhliðanotkun venetoclax og öflugra CYP3A virkja (t.d. carbamazepin, phenytoin, rifampicin) eða meðalöflugra CYP3A virkja (t.d. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin). Íhuga skal aðrar meðferðir með minni CYP3A virkjun. Ekki skal nota samsetningar sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort) meðan á meðferð með venetoclaxi stendur þar sem verkun getur minnkað (sjá kafla 4.3).

Azithromycin

Í rannsókn á milliverkunum hjá 12 heilbrigðum einstaklingum með gjöf 500 mg samhliða af azithromycini fyrsta daginn og síðan 250 mg af azithromycini einu sinni á dag í 4 daga, minnkaði C_{max} um 25% og AUC um 35%. Ekki er þörf á skammtaöðlögum við skammtímanotkun azithromycins þegar það er gefið samhliða venetoclaxi.

Lyf sem draga úr magasýru

Á grundvelli lyfjahvarfarannsóknna hjá þýði hafa lyf sem draga úr magasýru (t.d. prótónpumpuhemlar, H₂-viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) ekki áhrif á aðgengi venetoclax.

Gallsýrubindiefni

Ekki er mælt með samhliðagjöf gallsýrubindiefna með venetoclaxi þar sem það getur dregið úr frásogi venetoclax. Ef gallsýrubindiefni er gefið samhliða venetoclaxi á að fylgja SmPC fyrir gallsýrubindiefnið til að draga úr hættu á milliverkun og venetoclax skal gefið a.m.k. 4-6 klukkustundum eftir gallsýrubindiefninu.

Venetoclax getur haft áhrif á plasmabéttni eftirfarandi lyfja

Warfarin

Í milliverkanarannsókn lyfja hjá þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf staks 400 mg skammts af venetoclaxi og 5 mg af warfarini til 18% til 28% aukningar á C_{max} og AUC á R-warfarini og S-warfarini. Vegna þess að venetoclax var ekki skammtað að jafnvægi (steady state) er mælt með því að fylgst sé náið með INR-hlutfalli hjá sjúklingum sem fá warfarin.

Hvarfefni P-gp, BCRP og OATP1B1

Venetoclax er P-gp, BCRP og OATP1B1 hemill *in vitro*. Í rannsókn á milliverkunum leiddi gjöf staks 100 mg skammts af venetoclaxi með 0,5 mg af digoxini, sem er P-gp hvarfefni, til 35% aukningar á C_{max} fyrir digoxin og 9% aukningar á AUC fyrir digoxin. Forðast skal samhliðanotkun P-gp eða BCRP hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) og venetoclax.

Ef nota verður P-gp eða BCRP hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul skal gera það með aðgát. Aðskilja á gjöf venetoclax og P-gp eða BCRP hvarfefnis til inntöku sem eru viðkvæm fyrir hömlun í meltingarvegi (t.d. dabigatran etexilat), eins mikið og mögulegt er til að minnka hugsanlegar milliverkanir.

Ef statín (OATP hvarfefni) er notað samhliða venetoclaxi, er ráðlagt að fylgjast náið með statíntengdum eiturverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn hjá konum

Konur skulu forðast þungun meðan Venclyxto er tekið og í a.m.k. 30 daga eftir að meðferð lýkur. Því verða konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku venetoclax stendur og í 30 daga eftir að meðferð lýkur. Sem stendur er ekki vitað hvort venetoclax dregur úr verkun hormónagetnaðarvarna og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvörn nota sæðishindrandi vörn til viðbótar.

Meðganga

Byggt á rannsóknum hjá dýrum á eiturverkunum á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3) getur venetoclax skaðað fóstur ef það er gefið á meðgöngu.

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir liggja fyrir um notkun venetoclax á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Notkun venetoclax er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort venetoclax eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Venclyxto stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif venetoclax á frjósemi hjá mönnum. Byggt á eiturverkunum á eistu hjá hundum við útsetningu með klíniska þýðingu, getur meðferð með venetoclaxi skert frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Áður en meðferð hefst má hafa í huga ráðgjöf um geymslu sædis hjá sumum karlkyns sjúklingum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Venclyxto hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og sundl hjá sumum sjúklingum sem taka venetoclax og skal hafa það í huga við mat á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Heildarupplýsingar um öryggi Venclyxto er byggt á niðurstöðum frá 758 sjúklingum með CLL sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með venetoclaxi ásamt obinutuzumabi eða rituximabi eða sem einlyfjameðferð. Öryggisgreiningin náði til sjúklinga úr tveimur 3. stigs rannsóknum (CLL14 og MURANO), tveimur 2. stigs rannsóknum (M13-982 og M14-032) og einni 1. stigs rannsókn (M12-175). CLL14 var slembiröðuð samanburðarrannsókn þar sem 212 sjúklingar með CLL sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru með aðra sjúkdóma fengu venetoclax ásamt obinutuzumabi. MURANO var slembiröðuð, rannsókn með samanburði þar sem 194 sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL fengu venetoclax ásamt rituximabi. Í 2. stigs og 1. stigs rannsóknunum fengu 352 sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL, þ.m.t. 212 sjúklingar með 17þ brottfall og 146 sjúklingar þar sem meðferð með hemli á B-frumu viðtakaferli hafði brugðist, meðferð með venetoclax einlyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram ($\geq 20\%$) af öllum stigum hjá sjúklingum sem fengu venetoclax í samsettu rannsóknunum með obinutuzumabi eða rituximabi voru daufkyrningafæð, niðurgangur og sýkingar í efri hluta öndunarfæra. Í rannsóknunum á einlyfjameðferð voru algengustu aukaverkanirnar daufkyrningafæð/fækkun daufkyrninga, niðurgangur, ógleði, blóðleysi, þreyta og sýking í efri hluta öndunarfæra.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 2\%$) hjá sjúklingum sem fengu venetoclax ásamt obinutuzumabi eða rituximabi voru lungnabólga, sýklasótt, daufkyrningafæð með hita og æxlislýsuheilkenni (TLS). Í rannsóknunum á einlyfjameðferð voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 2\%$) lungnabólga og daufkyrningafæð með hita.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Heildarupplýsingar um öryggi Venclyxto eru byggðar á gögnum frá 314 sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með venetoclaxi ásamt vanmetýlerandi lyfi (azacitidin eða decitabin) (VIALE-A 3. stigs slembiröðuð og M14-358 1. stigs án slembiröðunar).

Í VIALE-A rannsókninni voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af öllum stigum hjá sjúklingum sem fengu venetoclax ásamt azacitidini blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita, ógleði, niðurgangur, uppköst, blóðleysi, þreyta, lungnabólga, blóðkalíumlækkun og minnkuð matarlyst.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 5\%$) hjá sjúklingum sem fengu venetoclax ásamt azacitidini voru daufkyrningafæð með hita, lungnabólga, sýklasótt og blæðing. Hjá sjúklingum sem fengu venetoclax ásamt decitabini í M14-358 rannsókninni voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af öllum stigum blóðflagnafæð, daufkyrningafæð með hita, ógleði, blæðing, lungnabólga, niðurgangur, þreyta, sundl/yfirlið, uppköst, daufkyrningafæð, lágþrýstingur, blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst, höfuðverkur, kviðverkur og blóðleysi. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 5\%$) voru daufkyrningafæð með hita, lungnabólga, bakteríublóðsmit og sýklasótt.

Í VIALE-A rannsókninni var 30-daga dánartíðni 7,4% (21/283) með venetoclaxi ásamt azacitidini og 6,3% (9/144) hjá hópnum sem fékk lyfleysu og azacitidin.

Í M14-358 rannsókninni með venetoclaxi ásamt decitabini var 30-daga dánartíðni 6,5% (2/31).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hér að neðan eru taldar upp eftir líffæraflokkum (MedDRA) og tíðni. Tíðni er skilgreind þannig: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Tíðni aukaverkana sem greint var frá með Venclyxto, ásamt obinutuzumab, rituximab eða sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði er tekin saman í töflu 8.

Tafla 8: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með CLL sem fengu meðferð með venetoclaxi

Líffæraflokkur	Tíðni	Öll stig ^a	Stig $\geq 3^a$
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga Sýkingar í efri öndunarvegi	
	Algengar	Sýklasótt Þvagfærasýkingar	Sýklasótt Lungnabólga Þvagfærasýkingar Sýking í efri hluta öndunarfæra
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð Blóðleysi Eitilfrumnafæð	Daufkyrningafæð Blóðleysi
	Algengar	Daufkyrningafæð með hita	Daufkyrningafæð með hita Eitilfrumnafæð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalíumhækkun Blóðfosfathækkun Blóðkalsíumlækkun	
	Algengar	Æxlislýsuheilkenni Þvagsýrudreyri	Æxlislýsuheilkenni Blóðkalíumhækkun Blóðfosfathækkun Blóðkalsíumlækkun Þvagsýrudreyri
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Uppköst Ógleði Hægðatregða	
	Algengar		Niðurgangur Uppköst Ógleði
	Sjaldgæfar		Hægðatregða
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	
	Algengar		Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Kreatínín hækkun í blóði	
	Sjaldgæfar		Kreatínín hækkun í blóði

^aEinungis er greint frá hæstu tíðninni sem kom fram í rannsóknunum (byggt á rannsóknunum CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 og M12-175).

Brátt mergfrumuhvítblæði

Tíðni aukaverkana sem greint var frá með Venclyxto ásamt vanmetýlerandi lyfi hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði er tekin saman í töflu 9.

Tafla 9: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði sem fengu meðferð með venetoclaxi

Líffæraflokkur	Tíðni	Öll stig ^a	Stig $\geq 3^a$
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga ^b Sýklasótt ^b Þvagfærasýking	Lungnabólga ^b Sýklasótt ^b
	Algengar		Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð ^b Daufkyrningafæð með hita Blóðleysi ^b Blóðflagnafæð ^b	Daufkyrningafæð ^b Daufkyrningafæð með hita Blóðleysi ^b Blóðflagnafæð ^b
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun
	Algengar	Æxlislýsuheilkenni	Minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar		Æxlislýsuheilkenni
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl/yfirlið ^b Höfuðverkur	
	Algengar		Sundl/yfirlið ^b
	Sjaldgæfar		Höfuðverkur
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur Blæðing ^b	Blæðing ^b
	Algengar		Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði	
	Algengar		Mæði
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Niðurgangur Uppköst Munnbólga Kviðverkir	
	Algengar		Ógleði Niðurgangur Uppköst
	Sjaldgæfar		Munnbólga
Lifur og gall	Algengar	Gallblöðrubólga/gallsteinaveiki ^b	Gallblöðrubólga/gallsteinaveiki ^b
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir	
	Sjaldgæfar		Liðverkir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta Þróttleysi	
	Algengar		Þreyta Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þyngdartap Bílirúbínhækkun í blóði	
	Algengar		Þyngdartap Bílirúbínhækkun í blóði
^a Einungis er greint frá hæstu tíðninni sem kom fram í rannsóknunum (byggt á rannsóknunum VIALE-A og M14-358). ^b Felur í sér mörg hugtök fyrir aukaverkunina.			

Meðferð hætt og skammtaminnkun vegna aukaverkana

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Meðferð var hætt vegna aukaverkana hjá 16% sjúklinga sem fengu meðferð með samsetningu venetoclax og obinutuzumabs eða rituximabs í CLL14 og MURANO rannsóknunum, tilgreint í sömu röð. Í rannsóknunum á venetoclaxi sem einlyfjameðferð hættu 11% sjúklinga meðferð vegna aukaverkana.

Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 21% sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclaxi ásamt obinutuzumabi í CLL14 rannsókninni, hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclaxi ásamt og rituximabi í MURANO rannsókninni og 14% sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclax í rannsóknunum á einlyfjameðferð.

Hlé var gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 74% sjúklinga sem fengu meðferð með samsetningu venetoclax og obinutuzumabs í CLL14 rannsókninni og hjá 71% sjúklinga sem fengu meðferð með samsetningu venetoclax og rituximabs í MURANO rannsókninni, algengasta aukaverkunin sem leiddi til hlés á venetoclax meðferð var daufkyrningafæð (41% og 43% í CLL14 og MURANO rannsóknunum, tilgreint í sömu röð). Í einlyfjarannsóknunum með venetoclaxi var hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 40% sjúklinga, algengasta aukaverkunin sem leiddi til hlés á meðferð var daufkyrningafæð (5%).

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í VIALE-A rannsókninni var notkun venetoclax vegna aukaverkana hætt hjá 24% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með venetoclaxi og azacitidini. Venetoclax skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 2% sjúklinga. Gert var hlé á skömmtun Venetoclax vegna aukaverkana hjá 72% sjúklinga. Meðal þeirra sjúklinga sem náðu fullkomnum bata hvítblæðis í merg þurftu 53% hlé á skömmtun vegna ANC <500/míkrólítra. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að gert var hlé á skömmtun (>10%) venetoclax voru daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, lungnabólga og blóðflagnafæð.

Í M14-358 rannsókninni var meðferð vegna aukaverkana hætt hjá 26% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með venetoclaxi og decitabini. Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 6% sjúklinga. Gert var hlé á skömmtun vegna aukaverkana hjá 65% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til venetoclax skömmtunarhlés ($\geq 5\%$) voru daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð/fækkun daufkyrninga, lungnabólga, fækkun blóðflagna og fækkun hvítkorna.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni er mikilvæg þekkt áhætta þegar meðferð með venetoclaxi er hafin.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Í upphafs 1. stigs rannsóknunum til að ákvarða skammta, þar sem tími skammtaaukningar var styttri (2 til 3 vikur) og upphafsskammtur stærri, var tíðni æxlislýsuheilkennis (TLS) 13% (10/77; 5 tilvik TLS greind á rannsóknarstofu; 5 tilvik TLS greind klínískt), þ.m.t. 2 banvæn tilvik og 3 tilvik bráðrar nýrnabilunar, einn sjúklingur þurfti himnuskilun.

Áhætta TLS minnkaði eftir endurskoðun á skammtaáætlun og breytingu á forvörnum og ráðstöfunum í tengslum við eftirfylgni. Í klínískum rannsóknum á venetoclaxi voru þeir sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús sem voru með mælanlegan eitil ≥ 10 cm eða bæði ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ og mælanlegan eitil ≥ 5 cm til að tryggja betri vökvun og eftirlit fyrsta dag skömmtunar með 20 mg og 50 mg á tíma skammtaaukningar (sjá kafla 4.2).

Hjá 168 sjúklingum með CLL sem hófu meðferð með 20 mg dagskammti sem var aukinn á 5 vikum í 400 mg dagskammti í rannsóknum M13-982 og M14-032 var hlutfall TLS 2%. Öll tilvik voru greind á rannsóknarstofu (óeðlileg rannsóknagildi sem uppfylltu ≥ 2 eftirtalinna skilyrða með innan við 24 klst. millibili: kalíum >6 mmól/l, þvagsýra >476 μ mól/l, kalsíum $<1,75$ mmól/l eða fosfór $>1,5$ mmól/l; eða voru tilkynnt sem TLS) og urðu hjá sjúklingum sem höfðu eitil/eitla ≥ 5 cm eða ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Engin tilvik TLS komu fram hjá þessum sjúklingum sem höfðu klínískar afleiðingar svo sem bráða nýrnabilun, hjartsláttaróreglu eða skyndidauða og/eða flog. Allir sjúklingar höfðu kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 50 ml/mín.

Í opnu, slembiröðuðu 3. stigs rannsókninni (MURANO), var tíðni TLS 3% (6/194) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með venetoclaxi + rituximabi. Eftir að 77/389 sjúklingar voru skráðir í rannsóknina var rannsóknaráætluninni breytt til að bæta við yfirstandandi fyrirbyggjandi meðferð við TLS og eftirliti sem lýst er í Skammtar (sjá kafla 4.2). Öll tilfelli TLS komu fram meðan á tímabili skammtaaukningar venetoclax stóð og gengu til baka innan tveggja daga. Allir sex sjúklingarnir kláruðu skammtaáætlunina og náðu ráðlögðum dagskammti, 400 mg af venetoclaxi. Klínískt TLS kom ekki fram hjá sjúklingum sem fylgdu yfirstandandi 5 vikna áætlun skammtastillingar og fyrirbyggjandi meðferð við TLS og eftirlitsaðgerðum (sjá kafla 4.2). Hlutfall óeðlilegra rannsóknagilda af stigi ≥ 3 sem tengdust TLS voru blóðkalíumhækkun 1%, blóðfosfathækkun 1% og þvagsýrudreyri 1%.

Í opnu, slembiröðuðu 3. stigs rannsókninni (CLL14), var tíðni TLS 1,4% (3/212) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með venetoclaxi + obinutuzumabi. Öll þrjú tilfelli TLS gengu til baka og leiddu ekki til þess að þátttöku í rannsókninni var hætt. Gjöf obinutuzumabs var frestað í tveimur tilvikum vegna TLS tilfella.

Við lyfjagát eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um TLS, þar á meðal tilfelli sem leiddu til dauðsfalls, eftir stakan 20 mg skammt af venetoclaxi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í slembiraðaðri, 3. stigs rannsókninni (VIALE-A) með venetoclaxi ásamt azacitidini var tíðni æxlislýsuheilkennis 1,1% (3/283, 1 klínískt tilvik æxlislýsuheilkennis). Í rannsókninni þurfti fækkun hvítkorna að vera $<25 \times 10^9/l$ áður en gjöf venetoclax hófst og áætlun um skammtaáætlun að liggja fyrir auk hefðbundinna fyrirbyggjandi aðgerða og eftirlits (sjá kafla 4.2). Öll tilvik æxlislýsuheilkennis komu fram meðan á skammtastillingu stóð.

Í M14-358 rannsókninni var ekki greint frá klínískum eða rannsóknartengdum tilvikum æxlislýsuheilkennis með venetoclaxi í samsettri meðferð með decitabini.

Daufkyrningafæð og sýkingar

Daufkyrningafæð er þekkt aukaverkun við Venclyxto meðferð.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Í CLL14 rannsókninni var tilkynnt um daufkyrningafæð (öll stig) hjá 58% sjúklinga í venetoclax + obinutuzumab hópnum; hlé varð á meðferð hjá 41% sjúklinga sem fengu venetoclax + obinutuzumab og 2% sjúklinga hættu meðferð með venetoclaxi vegna daufkyrningafæðar. Greint var frá daufkyrningafæð af stigi 3 hjá 25% sjúklinga og daufkyrningafæð af stigi 4 hjá 28% sjúklinga. Miðgildi tímalengdar daufkyrningafæðar af stigi 3 eða 4 voru 22 dagar (á bilinu 2 til 363 dagar). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 6% sjúklinga, sýkingum af stigi ≥ 3 hjá 19% sjúklinga og alvarlegar sýkingar hjá 19% sjúklinga. Dauðsföll vegna sýkingar urðu hjá 1,9% sjúklinga meðan þeir fengu meðferð og 1,9% sjúklinga eftir að meðferð var hætt.

Í MURANO rannsókninni var greint frá daufkyrningafæð (öll stig) hjá 61% sjúklinga í venetoclax + rituximab hópnum. Hlé var gert á meðferð hjá 43% sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclaxi + rituximabi og 3% sjúklinganna hættu meðferð með venetoclaxi vegna daufkyrningafæðar. Greint var frá daufkyrningafæð af stigi 3 hjá 32% sjúklinga og daufkyrningafæð af stigi 4 hjá 26% sjúklinga. Miðgildi tímalengdar daufkyrningafæðar voru 8 dagar (á bilinu 1 til 712 dagar). Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með venetoclaxi + rituximabi var greint frá daufkyrningafæð með hita hjá 4% sjúklinga, sýkingum af stigi ≥ 3 hjá 18% sjúklinga og alvarlegum sýkingum hjá 21% sjúklinga.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í VIALE-A rannsókninni var greint frá ≥ 3 . stigs daufkyrningafæð hjá 45% sjúklinga. Einnig var greint frá eftirfarandi í venetoclax + azacitidin hópnum samanborið við lyfleysu + azacitidin hópinn, í sömu röð: daufkyrningafæð með hita 42% samanborið við 19%, ≥ 3 . stigs sýkingar 64% samanborið við 51% og alvarlegar sýkingar 57% samanborið við 44%.

Í M14-358 rannsókninni var greint frá daufkyrningafæð hjá 35% (öll stig) og 35% (3. eða 4.stig) sjúklinga í venetoclax + decitabin hópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekkert sértækt mótefni er til fyrir venetoclaxi. Fylgjast skal náið með sjúklingum við ofskömmtun og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Meðan á tímabili skammtaaukningar stendur skal gera hlé á meðferð og fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga um TLS og einkenna (hiti, hrollur, ógleði, uppköst, ringlun, andnauð, flog, óreglulegur hjartsláttur, dökkt eða skýjað þvag, óvenjuleg þreyta, vöðva- eða liðverkir, kviðverkir og þaninn kviður), ásamt öðrum eiturverkunum (sjá kafla 4.2). Vegna mikils dreifingarrúmmáls og víðtækrar próteinbindingar er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja venetoclax marktækt með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX52.

Verkunarháttur

Venetoclax er öflugur, sértækur hemill B-frumu eítílfrumkrabbameins (BCL)-2, próteins sem kemur í veg fyrir frumudauða (an anti-apoptotic protein). Í CLL og AML frumum hefur verið sýnt fram á að oftjáníning BCL-2 miðlar lifun æxlisfrumna og hefur verið tengd við ónæmi fyrir krabbameinslyfjum. Venetoclax binst beint við BH3-bindingsgróp BCL-2 og ýtir í burtu BH3 minnispróteini sem hvetur frumudauða (pro-apoptotic proteins) eins og BIM og hrindir af stað gegndræpi ytri himnu hvatbera, virkjun kaspasa og stýrðum frumudauða. Í forklínískum rannsóknum hefur venetoclax sýnt frumudrepani virkni í æxlisfrumum sem oftjá BCL-2.

Lyfhrif

Raflifeðlisfræði hjartans

Áhrif endurtekkinna skammta af venetoclaxi í skömmtum allt að 1.200 mg á dag á QTc bili voru metin í opinni, stakarma rannsókn með 176 sjúklingum. Venetoclax hafði engin áhrif á QTc bili og engin tengsl voru á milli útsetningar fyrir venetoclaxi og breytinga í QTc bili.

Verkun og öryggi

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Venetoclax ásamt obinutuzumabi til meðferðar á sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL – rannsókn BO25323 (CLL14)

Í slembiraðaðri (1:1), fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn var gerður samanburður á verkun og öryggi venetoclax + obinutuzumab og obinutuzumab + chlorambucil hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL og aðra sjúkdóma (heildarstig á Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] kvarðanum > 6 eða kreatínínúthreinsun [CrCl] <70 ml/mín.). Sjúklingar í rannsókninni voru metnir m.t.t. hættu á TLS og fengu fyrirbyggjandi meðferð samkvæmt því áður en gjöf obinutuzumabs hófst. Allir sjúklingar fengu 100 mg obinutuzumab í lotu 1, degi 1, síðan 900 mg sem gætu hafa verið gefin á degi 1 eða degi 2, síðan 1.000 mg skammta á degi 8 og 15 í lotu 1, og á degi 1 í hverri lotu eftir það, alls í 6 lotur. Á degi 22 í lotu 1, byrjuðu sjúklingar í venetoclax + obinutuzumab hópnum á 5 vikna áætlun skammtastillingar með venetoclaxi, sem hélt áfram til loka lotu 2, dags 28. Þegar áætluninni um skammtaáðlögun var lokið héldu sjúklingar áfram að fá venetoclax 400 mg einu sinni á sólarhring frá lotu 3, degi 1 allt fram til síðasta dags í lotu 12. Hver lota var 28 dagar. Sjúklingum sem var slembiraðað í obinutuzuma + chlorambucil hópinn fengu 0,5 mg/kg chlorambucil til inntöku á degi 1 og degi 15 í lotum 1-12. Sjúklingum var áfram fylgt eftir m.t.t. versunar sjúkdóms og heildarlifunar (OS) eftir að meðferð var lokið.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni sjúkdóms í upphafi voru svipuð hjá báðum hópum. Miðgildi aldurs var 72 ár (á bilinu 41 til 89 ára), 89% voru af hvítum kynstofni og 67% voru karlkyns; 36% og 43% voru á Binet stigi B og C, talið upp í sömu röð. Miðgildi stiga á CIRS kvarðanum var 8,0 (á bilinu 0 til 28) og 58% sjúklinga voru með kreatínínúthreinsun <70 ml/mín. 17% brottfall greindist hjá 8% sjúklinga. TP53 stökkbreytingar hjá 10%, brottfall 11q hjá 19% og óstökkbreytt IgVH hjá 57%. Miðgildi eftirfylgnitíma fyrir aðalgreiningu var 28 mánuðir (á bilinu 0 til 36 mánuðir).

Við upphaf var miðgildi fjölda eítílfrumna 55×10^9 frumur/l hjá báðum rannsóknarhópum. Í lotu 1, degi 15 hafði miðgildi fjölda minnkað í $1,03 \times 10^9$ frumur/l (á bilinu 0,2 til $43,4 \times 10^9$ frumur/l) hjá obinutuzumab + chlorambucil hópnum og $1,27 \times 10^9$ frumur/l (á bilinu: 0,2 til $83,7 \times 10^9$ frumur/l) hjá venetoclax + obinutuzumab hópnum.

Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var metin af rannsakendum sem studdust við meðferðarleiðbeiningar International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), endurskoðaðar (2008) af National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG).

Þegar aðalgreiningin var gerð (lok gagnasöfnunar 17. ágúst 2018) höfðu tilvik í tengslum við lifun án versnunar sjúkdóms, sem fólu í sér sjúkdómsversnun eða dauðsfall, komið fram hjá 14% (30/216) sjúklinga í hópnum sem fékk venetoclax og obinutuzumab samanborið við 36% (77/216) í hópnum sem fékk obinutuzumab og chlorambucil, samkvæmt mati rannsakenda (áhættuhlutfall [HR]: 0,35 [95% öryggisbil [CI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, lagskipt log-rank próf). Miðgildistími lifunar án versnunar náðist í hvorugum rannsóknarhópnum.

Lifun án versnunar sjúkdóms var einnig metin af sjálfstæðri eftirlitsnefnd (IRC) og var í samræmi við mat rannsakenda á lifun án versnunar.

Heildarsvörun samkvæmt mati rannsakenda (ORR) var 85% (95% CI: 79,2; 89,2) í hópnum sem fékk venetoclax og obinutuzumab og 71% (95% CI: 64,8; 77,2) í hópnum sem fékk obinutuzumab og chlorambucil ($p = 0,0007$; Cochran-Mantel-Haenszel próf). Hlutfall algjör sjúkdómshlés og algjör sjúkdómshlés með ófullkomnum bata í merg (CR + CRi) samkvæmt mati rannsakenda var 50% í hópnum sem fékk venetoclax og obinutuzumab og 23% í hópnum sem fékk obinutuzumab og chlorambucil ($p < 0,0001$; Cochran-Mantel-Haenszel próf).

Lágmarkssjúkdómsleifar (minimal residual disease, MRD) við lok meðferðar voru metnar með því að nota ASO-PCR-greiningu (greining á keðjuverkun fákirnafjölliðu sértækrar genasamsætu). Neikvætt MRD var skilgreint sem minna en ein CLL-fruma í hverjum 10^4 hvítfrumum. Hlutfall neikvæðs MRD í blóði í útlimum var 76% (95% CI: 69,2; 81,1) í hópnum sem fékk venetoclax og obinutuzumab samanborið við 35% (95% CI: 28,8; 42,0) í hópnum sem fékk obinutuzumab og chlorambucil ($p < 0,0001$). Samkvæmt rannsóknaráætluninni átti aðeins að meta MRD í beinmergjá sjúklingum sem svöruðu meðferð (CR/CRi og sjúkdómshlé að hluta til [PR]). Hlutfall neikvæðs MRD í beinmergjá var 57% (95% CI: 50,1; 63,6) í hópnum sem fékk venetoclax og obinutuzumab og 17% (95% CI: 12,4; 22,8) í hópnum sem fékk obinutuzumab og chlorambucil ($p < 0,0001$).

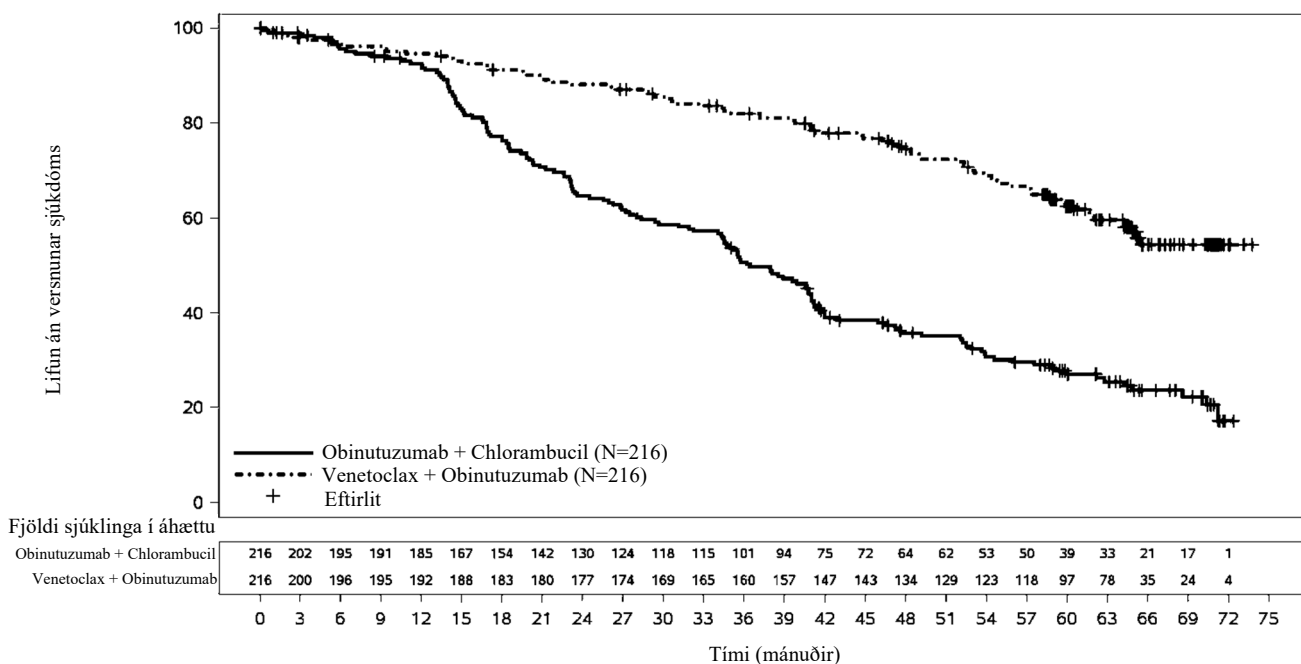
Eftirfylgni í 65 mánuði

Verkun var metin eftir eftirfylgni í 65 mánuði að miðgildi (lok gagnasöfnunar voru 8. nóvember 2021). Niðurstöður verkunar eftir 65 mánaða eftirfylgni í CLL14 eru sýndar í töflu 10. Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metin af rannsakendum, er sýnt á mynd 1.

Tafla 10: Niðurstöður verkunar í CLL14 samkvæmt mati rannsakenda (eftirfylgni í 65 mánuði)

Endapunktur	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + chlorambucil N = 216
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika (%)	80 (37)	150 (69)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Áhættuhlutfall, lagskipt (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	40 (19)	57 (26)
Áhættuhlutfall, lagskipt (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að meta; NR = ekki náð		

Mynd 1: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metin af rannsakendum (þýði samkvæmt meðferðaráætlun) í CLL14 með eftirfylgni í 65 mánuði



Ávinningur m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms með venetoclaxi + obinutuzumabi samanborið við obinutuzumab + chlorambucil meðferð kom fram hjá öllum undirhópum sjúklinga sem voru metnir, þar á meðal hjá sjúklingum í mikilli áhættu með brottfall 17p og/eða stökkbreytt *TP53* og/eða óstökkbreytt *IgVH*.

Venetoclax ásamt rituximabi til meðferðar á sjúklingum með CLL sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður – rannsókn GO28667 (MURANO)

Í slembiráðaðri (1:1), fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn var öryggi og verkun venetoclax + rituximab borið saman við bendamustin + rituximab hjá sjúklingum með CLL sem höfðu áður fengið meðferð. Sjúklingar í venetoclax + rituximab hópnum luku 5 vikna áætlun skammtastillingar og fengu síðan 400 mg einu sinni á sólarhring í 24 mánuði frá lotu 1 degi 1 af rituximabi á meðan sjúkdómurinn versnaði ekki eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Gjöf rituximabs hófs eftir 5 vikna áætlun skammtastillingar með 375 mg/m² í lotu 1 og 500 mg/m² í lotum 2-6. Hver lota var 28 dagar. Sjúklingar sem var slembiráðað í hópinn sem fékk bendamustin + rituximab fengu bendamustin 70 mg/m² daga 1 og 2 í 6 lotur og rituximab eins og lýst er hér að framan.

Miðgildi aldurs var 65 ár (á bilinu 22 til 85), 74% voru karlkyns og 97% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi tíma frá greiningu var 6,7 ár (á bilinu 0,3 til 29,5). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 1 (á bilinu 1 til 5) þar á meðal voru alkýlarandi lyf (94%), mót efni gegn CD20 (77%), hemill á B-frumu viðtakaferli (2%) og púrín hliðstæður (81%, þ.m.t. 55% fludarabin + cyclophosphamid + rituximab). Við upphaf voru 47% sjúklinga með einn eða fleiri hnúða ≥5 cm og 68% voru með ALC ≥25 x 10⁹/l. 17p brottfall greindist hjá 27% sjúklinga, *TP53* stökkbreyting hjá 26%, brottfall 11q hjá 37% og óstökkbreytt *IgVH* gen hjá 68%. Miðgildi eftirfylgnitíma fyrir aðalgreiningu var 23,8 mánuðir (á bilinu 0,0 til 37,4 mánuðir).

Lifun án versnunar sjúkdóms var metin af rannsakendum samkvæmt IWCLL endurskoðuðuðum NCI-WG leiðbeiningum (2008).

Við aðalgreiningu (lok gagnasöfnunar 8. maí 2017) höfðu tilvik í tengslum við lifun án versnunar sjúkdóms komið fram hjá 16% (32/194) sjúklinga í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab miðað við 58% (114/195) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab (hættuhlutfall 0,17 [95% CI: 0,11, 0,25]; p<0,0001, lagskipt log-rank próf). Af þessum tilvikum voru 21 tilvik sjúkdómsversnunar og 11 dauðsföll í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 98 tilvik

sjúkdómsversnunar og 16 dauðsföll í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab. Miðgildistími lifunar án versnunar sjúkdóms náðist ekki í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og var 17,0 mánuðir (95% CI: 15,5, 21,6) í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab.

Mat á 12 og 24 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms var 93% (95% CI: 89,1, 96,4) og 85% (95% CI: 79,1, 90,6) í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 73% (95% CI: 65,9, 79,1) og 36% (95% CI: 28,5, 44,0) í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab, í þeirri röð.

Niðurstöður verkunar við aðalgreininguna voru einnig metnar af IRC og sýndu fram á tölfræðilega marktæka 81% minnkun á hættu á versnun eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með venetoclax + rituximabi (áhættuhlutfall: 0,19 [95% CI: 0,13-0,28]; $p < 0,0001$).

Heildarsvörun (ORR) sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclaxi og rituximabi metin af rannsakanda var 93% (95% CI: 88,8, 96,4) þar sem hlutfall CR og CRi var 27%, hlutfall sjúkdómshlés að hluta til í eitlum (nPR) 3% og hlutfall PR 63%. Heildarsvörun sjúklinga sem fengu meðferð með bendamustini og rituximabi var 68% (95% CI: 60,6, 74,2) þar sem hlutfall CR og CRi var 8%, hlutfall nPR)6% og hlutfall PR 53%. Miðgildi svörunarlengdar náðist ekki með miðgildi eftirfylgnitíma sem var u.þ.b. 23,8 mánuðir. Heildarsvörun sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclax og rituximab, metin af sjálfstæðri eftirlitsnefnd, var 92% (95% CI: 87,6, 95,6) þar sem hlutfall CR og CRi var 8%, hlutfall nPR) 2% og hlutfall PR 82%. Heildarsvörun sjúklinga sem fengu meðferð með bendamustini og rituximabi metin af sjálfstæðri eftirlitsnefnd var 72% (95% CI: 65,5, 78,5) þar sem hlutfall CR og CRi var 4%, hlutfall nPR 1% og hlutfall PR 68%. Misræmið milli IRC og hlutfalls CR samkvæmt mati rannsakanada er vegna túlkunar á leifum eitlastækkunar á tölvasneiðmyndum. Átján sjúklingar í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og þrjár sjúklingar í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab voru með neikvæðan beinmerg og eitla < 2 cm.

Lágmarkssjúkdómsleifar (minimal residual disease, MRD) við lok samsettrar meðferðar voru metnar með því að nota ASO-PCR og/eða frumflæðisgreiningu. Neikvætt MRD var skilgreint sem minna en ein CLL-fruma í hverjum 10^4 eitilfrumum. Hlutfall neikvæðs MRD í blóði í útlimum var 62% (95% CI: 55,2, 69,2) hjá hópnum sem fékk venetoclax og rituximab miðað við 13% (95% CI: 8,9, 18,9) hjá hópnum sem fékk bendamustin og rituximab. Af þeim sjúklingum þar sem MRD-niðurstöður í blóði í útlimum lágu fyrir reyndust 72% (121/167) í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 20% (26/128) í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab vera MRD-neikvæðir. Hlutfall neikvæðs MRD í beinmerg var 16% (95% CI: 10,7, 21,3) hjá hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 1% (95% CI: 0,1, 3,7) hjá hópnum sem fékk bendamustin og rituximab. Af þeim sjúklingum þar sem MRD-niðurstöður í beinmerg lágu fyrir reyndust 77% (30/39) í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 7% (2/30) í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab vera MRD-neikvæðir.

Miðgildi heildarlifunar náðist í hvorugum meðferðarhópnum. Hlutfall dauðsfalla var 8% (15/194) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með venetoclax og rituximab og 14% (27/195) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bendamustini og rituximabi (áhættuhlutfall: 0,48 [95% CI: 0,25, 0,90]).

Við lok gagnasöfnunar höfðu 12% (23/194) sjúklinga í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og 43% (83/195) sjúklinga í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab byrjað nýja meðferð við hvítblæði eða dáíð (lagskipt áhættuhlutfall: 0,19 [95% CI: 0,12, 0,31]). Miðgildi tíma að nýrri meðferð við hvítblæði eða dauðsfalli náðist ekki í hópnum sem fékk venetoclax og rituximab og var 26,4 mánuðir í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab.

Eftirfylgni í 59 mánuði

Verkun var metin eftir eftirfylgni í 59 mánuði (miðgildi, lok gagnasöfnunar voru 8. maí 2020). Niðurstöður verkunar eftir 59 mánaða eftirfylgni í MURANO eru sýndar í töflu 11.

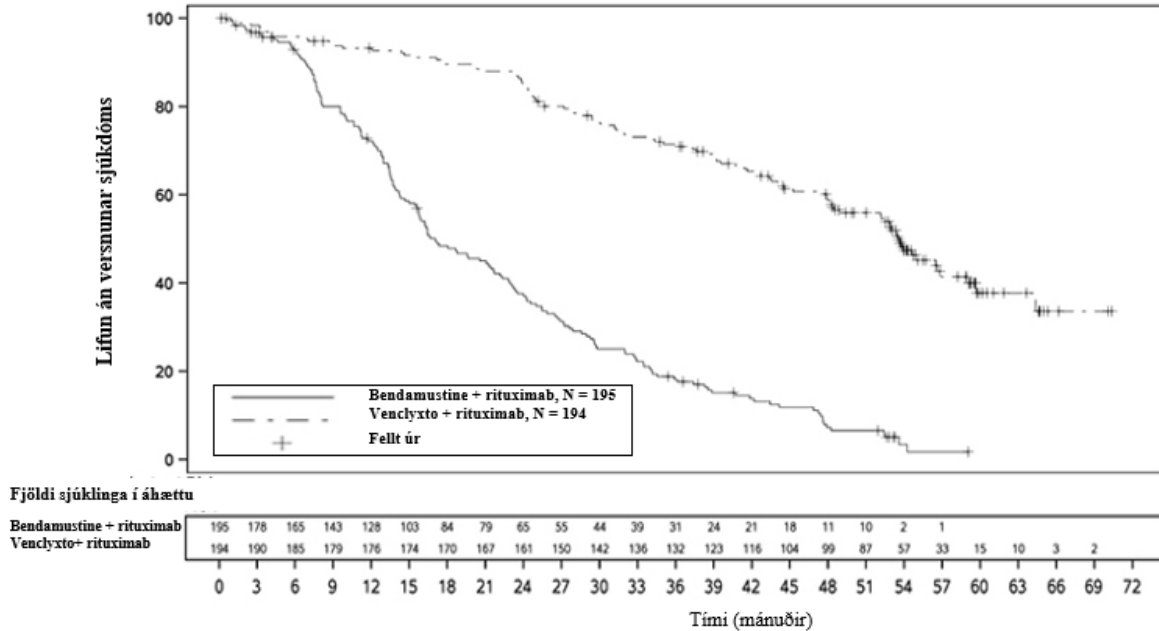
Tafla 11: Niðurstöður verkunar í MURANO samkvæmt mati rannsakenda (eftirfylgni í 59 mánuði)

Endapunktur	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195
Lifun án versunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Ahættuhlutfall, lagskipt (95% CI)	0,19 (0,15, 0,26)	
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	32 (16)	64 (33)
Ahættuhlutfall (95% CI)	0,40 (0,26, 0,62)	
Mat eftir 60 mánuði, % (95% CI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Tími fram að næstu meðferð við hvítblæði		
Fjöldi tilvika (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7, 29,5)
Ahættuhlutfall, lagskipt (95% CI)	0,26 (0,20, 0,35)	
Neikvætt MRD ^c		
Blóð í útlimum við lok meðferðar, fjöldi (%) ^d	83 (64)	Á ekki við ^f
Metin 3 ára lifun án versunar frá meðferðarlokum, % (95% CI) ^e	61 (47,3, 75,2)	Á ekki við ^f
Metin 3 ára heildarlifun frá meðferðarlokum, % (95% CI) ^e	95 (90,0, 100,0)	Á ekki við ^f
CI= öryggisbil; MRD = lágmarkssjúkdómsleifar; NE = ekki hægt að meta; OS= heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms; NA = á ekki við.		
^a Hjá hópnum sem fékk venetoclax og rituximab voru 87 tilvik vegna versunar sjúkdóms og 14 tilvik vegna dauða, miðað við 148 og 19 tilvik hjá hópnum sem fékk bendamustin og rituximab, í sömu röð.		
^b Hjá hópnum sem fékk venetoclax og rituximab voru 68 tilvik vegna þess að sjúklingur hóf nýja meðferð við hvítblæði og 21 tilvik vegna dauða, miðað við 123 og 26 tilvik hjá hópnum sem fékk bendamustin og rituximab, í sömu röð.		
^c Lágmarkssjúkdómsleifar voru metnar með því að nota keðjuverkun fákirnafjölliðu sértækrar genasamsætu (ASO-PCR) og/eða frumuflæðisgreiningu. Viðmið fyrir neikvæða flokkun var ein CLL-fruma á hverja 10 ⁴ hvítfrumur		
^d Hjá sjúklingum sem luku meðferð með venetoclaxi án versunar (130 sjúklingar).		
^e Hjá sjúklingum sem luku meðferð með venetoclaxi án versunar og voru MRD-neikvæðir (83 sjúklingar).		
^f Ekkert jafngildi við vitjun við meðferðarlok í hópnum sem fékk bendamustin og rituximab.		

Í heildina luku 130 sjúklingar í venetoclax og rituximab-hópnum 2 ára venetoclax-meðferð án versunar sjúkdóms. Hjá þessum sjúklingum var lagt mat á 3 ára lifun án versunar frá meðferðarlokum 51% (95% CI: 40,2, 61,9).

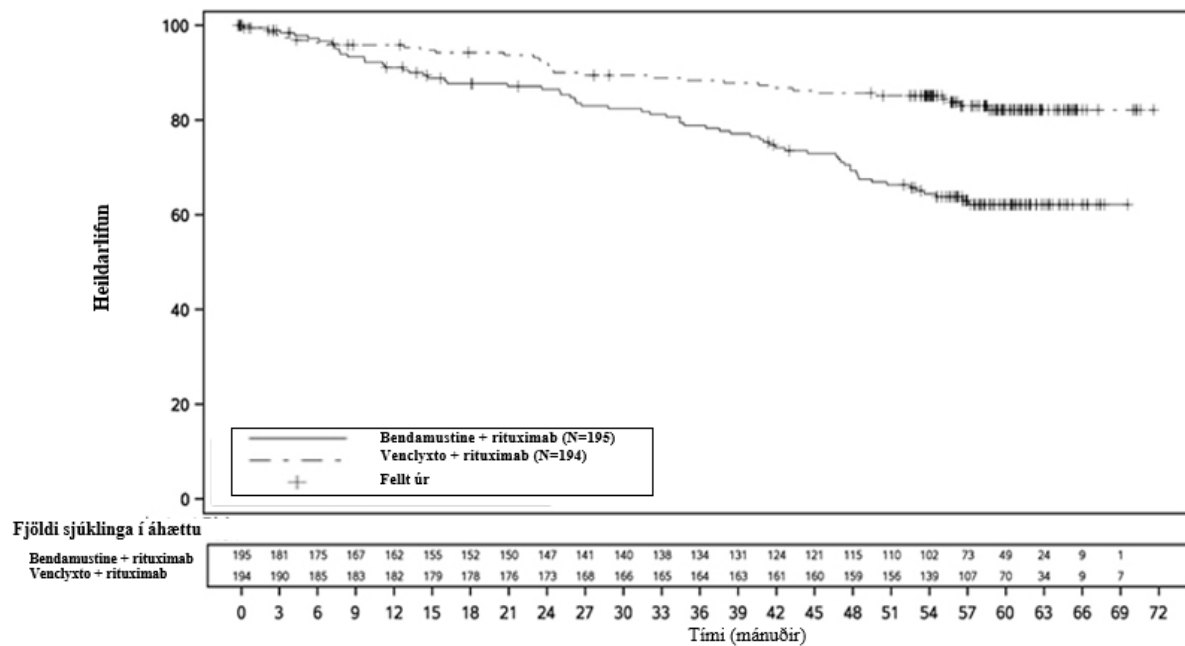
Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metin af rannsakendum, er sýnt á mynd 2.

Mynd 2: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metin af rannsakendum (þýði samkvæmt meðferðaráætlun) í MURANO (lok gagnasöfnunar 8. maí 2020) með eftirfylgni í 59 mánuði



Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms er sýnt á mynd 3.

Mynd 3: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun (þýði samkvæmt meðferðaráætlun) í MURANO (lok gagnasöfnunar 8. maí 2020) með eftirfylgni í 59 mánuði



Niðurstöður undirhópa greininga

Ávinningur af meðferð með venetoclaxi og rituximabi samanborið við bendamustin og rituximab varðandi lifun án versnunar sjúkdóms var sambærilegur hjá öllum undirhópum sjúklinga sem voru metnir, þar á meðal hjá sjúklingum í mikilli áhættu með brottfall 17p/stökkbreytt *TP53* og/eða óstökkbreytt *IgVH* (mynd 4).

Mynd 4: Trjágreinalínurit (forest plot) af lifun án versunar sjúkdóms metin af rannsakendum í undirhópum úr MURANO (lok gagnasöfnunar 8. maí 2020) með eftirfylgni í 59 mánuði

Undirhópar	Bendamustine+ rituximab (N=195)		Venetoclax+ rituximab (N=194)		Áhættuhlutfall	95% Wald CI	Venetoclax+ rituximab betra	Bendamustine+ rituximab betra
	Heildarfjöldi n	Miðgildi (mánuðir)	n	Miðgildi (mánuðir)				
Allir sjúklingar	389	17,0	195	53,6	0,21	(0,16; 0,27)		
Brottfall litnings 17p (miðlægt)								
Eðlilegt	250	21,6	123	55,1	0,19	(0,13; 0,27)		
Óeðlilegt	92	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)		
Stökkbreyting p53 og/eða brottfall 17p (miðlægt)								
Ekki stökkbreytt	201	22,9	95	56,6	0,18	(0,12; 0,26)		
Stökkbreytt	147	14,2	75	45,3	0,26	(0,17; 0,38)		
Aldurshópur 65 (ár)								
<65	186	15,4	89	49,0	0,20	(0,14; 0,29)		
>=65	203	21,7	106	57,0	0,20	(0,14; 0,30)		
Aldurshópur 75 (ár)								
<75	336	16,4	171	53,5	0,21	(0,16; 0,28)		
>=75	53	20,0	24	64,5	0,24	(0,12; 0,51)		
Fjöldi fyrri meðferða								
1	228	16,4	117	54,0	0,18	(0,13; 0,26)		
>1	161	18,6	78	53,1	0,25	(0,17; 0,38)		
Fyrirferðarmikill sjúkdómur (eittar með mest þvermál)								
<5 cm	197	16,6	97	53,8	0,21	(0,14; 0,30)		
>= 5 cm	172	15,8	88	48,4	0,19	(0,13; 0,29)		
Grunngildi IgVH stökkbreytingarstöðu								
Stökkbreytt	104	24,2	51	NE	0,14	(0,07; 0,26)		
Ekki stökkbreytt	246	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)		
Þrálátur samanborið við síðustu meðferð								
Þrálátur	59	13,6	29	31,9	0,34	(0,17; 0,66)		
Bakslag	330	18,6	166	53,8	0,19	(0,14; 0,25)		

Staða brottfalls 17p var ákvörðuð út frá niðurstöðum prófana á miðlægrri rannsóknarstofu. Áhættuhlutfall, ekki lagskipt, er á X-ásnum með logaritmískum skala. NE=ekki metanlegt.

Venetoclax einlyfjameðferð hjá sjúklingum með CLL með 17p brottfall eða TP53 stökkbreytingu – rannsókn M13-982

Öryggi og verkun venetoclax var metið í stakarma, opinni fjölsetra rannsókn (M13-982) hjá 107 sjúklingum með 17p brottfall sem áður höfðu fengið meðferð við CLL. Sjúklingar fylgdu 4 til 5 vikna áætlun skammtastillingar, upphafsskammtur var 20 mg sem var aukinn í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum í 400 mg einu sinni á dag. Sjúklingar héldu áfram að fá venetoclax 400 mg einu sinni á dag þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 37 til 85 ár); 65% voru karlar og 97% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu var 6,8 ár (á bilinu 0,1 til 32 ár; N=106). Miðgildi fjölda fyrri meðferða við CLL var 2 (á bilinu 1 til 10 meðferðir); 49,5% fyrri meðferða með núkleósíðahliðstæðu, 38% fyrri meðferða með rituximabi og 94% fyrri meðferða með alkýlerandi lyfi (þar af 33% áður með bendamustini). Við upphaf höfðu 53% sjúklinganna einn eða fleiri ≥ 5 cm og 51% höfðu ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Þrjátíu og sjö prósent (37%) (34/91) sjúklinga svaraði ekki meðferð með fludarabini, 81% (30/37) höfðu óstökkbreytt *IgVH* gen og 72% voru með *TP53* stökkbreytingu. Miðgildi meðferðartíma þegar mat fór fram var 12 mánuður (á bilinu 0 til 22 mánuðir).

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörun metið af IRC samkvæmt IWCLL endurskoðuðum NCI-WG leiðbeiningum (2008). Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 12. Gögn um verkun eru sýnd fyrir 107 sjúklinga með lokadagsetningu 30. apríl 2015. Í útvíkkaðri rannsókn á öryggi tók 51 sjúklingur til viðbótar þátt.

Verkun að mati rannsakanda er sýnd hjá 158 sjúklingum með gögnum fram til 10. júní 2016. Miðgildi meðferðartíma hjá 158 sjúklingum var 17 mánuðir (á bilinu: 0 til 34 mánuðir).

Tafla 12: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með 17p brottfall sem áður höfðu fengið meðferð við CLL (rannsókn M13-982)

Endapunktur	IRC mat (N=107) ^a	Mat rannsakanda (N=158) ^b
Gögn fram til	30. apríl 2015	10. júní 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,59)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95% CI)		
Mat eftir 12 mánuði	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
Mat eftir 24 mánuði	NA	52 (43; 61)
PFS, mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, mánuðir, miðgildi (bil)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Einn sjúklingur var ekki með 17p brottfall. ^b Felur í sér 51 sjúkling til viðbótar í útvíkkuðu rannsókninni á öryggi. CI = öryggisbil; CR = algjört sjúkdómshlé; CRi = algjört sjúkdómshlé og ófullkominn bati í merg; DOR = lengd svörunar; IRC = sjálfstæð eftirlitsnefnd; nPR = PR í eitlum; NA = ekki tiltækt; NR = ekki náð; ORR = heildarsvörun; PFS = lifun án versunar sjúkdóms; PR = sjúkdómshlé að hluta til; TTR = tími að fyrstu svörun.		

Lágmarkssjúkdómsleifar (MRD) voru metnar með frumufilæðismælingu hjá 93 af 158 sjúklingum sem náðu CR, CRi eða PR með takmarkaðar leifar sjúkdóms eftir meðferð með venetoclaxi. Neikvætt MRD var skilgreint sem mæling undir 0,0001 (<1 CLL fruma í 10⁴ eitifrumum í sýninu). Tuttugu og sjö prósent (42/158) sjúklinga voru MRD neikvæðir í útæðablóði, þar af voru 16 sjúklingar sem voru einnig MRD neikvæðir í beinmerg.

Venetoclax sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með CLL þar sem meðferð með hemli á B-frumu viðtakaferli hafði brugðist – rannsókn M14-032

Verkun og öryggi venetoclax var metið í opinni, fjölsetra, ekki slembiraðaðri 2. stigs rannsókn (M14-032) hjá sjúklingum með CLL sem áður höfðu fengið meðferð með ibrutinibi eða idelalisibi sem hafði brugðist. Sjúklingar fengu venetoclax eftir ráðlagðri áætlun um skammtaaukningu. Sjúklingar héldu áfram að fá venetoclax 400 mg einu sinni á dag þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanleg eiturverkun kom fram.

Við lok gagnasöfnunar (data cut-off) (26. júlí 2017) voru 127 sjúklingar skráðir og fengu meðferð með venetoclaxi. Af þeim hafði 91 sjúklingur áður fengið meðferð með ibrutinibi (hópur A) og 36 sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með idelalisibi (hópur B). Miðgildi aldurs var 66 ár (á bilinu 28 til 85 ár), 70% voru karlar og 92% af hvítum kynstofni. Miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu var 8,3 ár (á bilinu 0,3 til 18,5 ár; N=96). Litningafrávik voru 11q brottfall (34%, 43/127), 17p brottfall (40%, 50/126), *TP53* stökkbreyting (38%, 26/68) og ekki stökkbreytt *IgVH* (78%, 72/92). Við upphaf höfðu 41% sjúklinga einn eítill eða fleiri ≥ 5 cm og 31% höfðu ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Miðgildi fjölda fyrri krabbameinsmeðferða var 4 (á bilinu 1 til 15) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með ibrutinibi og var 3 (á bilinu 1 til 11) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með idelalisibi. Í heildina höfðu 65% sjúklinga áður fengið nukleósíðhliðstæðu, 86% rituximab, 39% önnur einstofna mót efni og 72% alkýlerandi lyf (þar af 41% með bendamustini). Miðgildi meðferðartíma með venetoclaxi þegar mat fór fram var 14,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 31,4 mánuðir).

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörun (ORR) samkvæmt IWCLL eftir endurskoðuðum meðferðarleiðbeiningum NCI-WG. Mat á svörun var gert eftir 8 vikur, 24 vikur og tólfstu hverja viku eftir það.

Tafla 13: Niðurstöður verkunar metnar af rannsakanda hjá sjúklingum þar sem meðferð með hemli á B-frumu viðtakaferli hafði brugðist (rannsókn M14-032)

Endapunktur	Hópur A (ibrutinib brestur) (N=91)	Hópur B (idelalisib brestur) (N=36)	Alls (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
Mat eftir 12 mánuði	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
Mat eftir 24 mánuði	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, mánuðir, miðgildi (95% CI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95% CI)			
Mat eftir 12 mánuði	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, mánuðir, miðgildi (bil)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p brottfall og/eða <i>TP53</i> stökkbreyting til staðar			
ORR, % (95% CI)			
Já	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nei	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = öryggisbil; CR = algjört sjúkdómshlé; CRi = algjört sjúkdómshlé með ófullkomnum bata í merg; nPR = PR í eitlum; NR = ekki náð, ORR = heildarsvörun; OS = heildarlifun, PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; PR = sjúkdómshlé að hluta til; TTR = tími að fyrstu svörun.			

Upplýsingar um verkun voru metnar nánar af IRC sem sýndi að sameinuð heildarsvörun (ORR) var 70% (hópur A: 70%; hópur B: 69%). Einn sjúklingur (ibrutinib brestur) náði CRi. ORR hjá sjúklingum þar sem brottfall hefur orðið á 17p og/eða *TP53* stökkbreyting er til staðar var 72% (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) í hópi A og 67% (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) í hópi B. Hjá sjúklingum sem voru ekki með 17p brottfall og/eða *TP53* stökkbreytingu var ORR 69% (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) í hópi A og 71% (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) í hópi B.

Miðgildi OS og DOR var ekki náð við eftirfylgni það sem miðgildi var u.þ.b. 14,3 mánuðir hjá hópi A og 14,7 mánuðir hjá hópi B.

Tuttugu og fimm prósent (32/127) sjúklinga voru MRD neikvæðir í útæðablóði, þar á meðal 8 sjúklingar sem voru einnig MRD neikvæðir í beinmerg.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Venetoclax var rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum ≥ 75 ára eða sem höfðu samhliða sjúkdóma sem útilokuðu öfluga krabbameinslyfjameðferð byggt á a.m.k. einu af eftirfarandi viðmiðum: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) færniastaða 2–3 við upphaf, alvarlegur hjarta- eða lungasjúkdómur samhliða, í meðallagi skert lifrarstarfsemi, kreatínínúthreinsun (CrCl) <45 ml/mín. eða annar samhliða sjúkdómur.

*Venetoclax ásamt azacitidini til meðferðar á sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði -
rannsókn M15-656 (VIALE-A)*

VIALE-A var slembiröðuð (2:1) tvíblind, lyfleysustýrð 3. stigs rannsókn þar sem lagt var mat á verkun og öryggi venetoclax ásamt azacitidini hjá sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði sem komu ekki til greina fyrir öflugra krabbameinslyfjameðferð.

Sjúklingar í VIALE-A rannsókninni luku 3 daga daglegri skammtaaðlögun með 400 mg skammti einu sinni á dag í fyrstu 28 daga meðferðarlotunni (sjá kafla 4.2) og fengu síðan venetoclax 400 mg á dag til inntöku í næstu lotum. Azacitidin 75 mg/m² var gefið annaðhvort í bláæð eða undir húð daga 1-7 í hverri 28 daga lotu með upphafi í lotu 1 á degi 1. Á skammtaaðlögunartímanum fengu sjúklingar fyrirbyggjandi meðferð við æxlislýsuheilkenni og voru lagðir inn á sjúkrahús til eftirlits. Þegar mat á beinmerg staðfesti sjúkdómshlé, skilgreint sem minna en 5% hvítblæðiskímfrumur með 4. stigs frumufæð eftir 1. meðferðarlotu, var gert hlé á gjöf venetoclax eða lyfleysu í allt að 14 daga eða þar til ANC \geq 500/míkrólítrum og blóðflagnafjöldi \geq 50 \times 10³/míkrólítra. Hjá sjúklingum með erfiðan sjúkdóm í lok lotu 1, var beinmergur metinn eftir lotu 2 eða 3 og eins og klínískt ráðlegt. Eftir meðferðarhlé var gjöf azacitidins hafin á ný sama dag og venetoclax eða lyfleysa (sjá kafla 4.2). Skammtar azacitidins voru minnkaðir í klínísku rannsókninni til að hafa stjórn á eiturverkun í blóði (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir azacitidin). Sjúklingar fengu áfram meðferðarlotur þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanleg eiturverkun kom fram.

Samtals var 431 sjúklingi slembiraðað: 286 í venetoclax + azacitidin hópinn og 145 í lyfleysu + azacitidin hópinn. Við upphaf voru lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseiginleikar sambærilegt hjá venetoclax + azacitidin og lyfleysa + azacitidin hópunum. Á heildina var miðgildi aldurs 76 ár (bil: 49 til 91 ára), 76% voru hvítir, 60% voru karlkyns og ECOG færniastaða við upphaf var 0 eða 1 hjá 55% sjúklinga, 2 hjá 40% sjúklinga og 3 hjá 5% sjúklinga. 75% sjúklinga voru með *de novo* AML og 25% með afleitt AML. Við upphaf voru 29% sjúklinga með fjölda kímfruma í beinmerg $<$ 30%, 22% sjúklinga voru með fjölda kímfruma í beinmerg \geq 30% til $<$ 50%, og 49% með \geq 50%. Í meðallagi eða lítil frumuérfafræðileg áhætta var til staðar hjá 63% og 37% sjúklinga, í sömu röð. Eftirfarandi stökkbreytingar greindust: *TP53* stökkbreytingar hjá 21% (52/249), *IDH1* og/eða *IDH2* stökkbreyting hjá 24% (89/372), 9% (34/372) með *IDH1*; 16% (58/372) með *IDH2*, 16% (51/314) með *FLT3* og 18% (44/249) með *NPM1*.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni voru heildarlifun (OS), mælt frá degi slembiröðunar til dauðsfalls af öllum orsökum og hlutfall samsetts CR (algjört sjúkdómshlé + algjört sjúkdómshlé með ófullkominn bata blóðhags [CR+CRi]). Miðgildi heildartíma eftirfylgni við greiningu var 20,5 mánuðir (bil: $<$ 0,1 til 30,7 mánuðir).

Venetoclax + azacitidin sýndi fram á 34% minnkaða hættu á dauðsfalli samanborið við lyfleysu + azacitidin (p $<$ 0,001). Niðurstöður eru sýndar í töflu 14.

Tafla 14: Niðurstöður verkunar í VIALE-A

Endapunktur	Venetoclax + azacitidin	Lyfleysa + azacitidin
Heildarlifun ^a	(N=286)	(N=145)
Fjöldi tilvika n (%)	161 (56)	109 (75)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Áhættuhlutfall ^b (95% CI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-gildi ^b	<0,001	
CR+CRi hlutfall ^c	(N=147)	(N=79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57; 73)	(16; 36)
p-gildi ^d	<0,001	

CI = öryggisbil; CR = (algjört sjúkdómshlé) var skilgreint sem heildarfjöldi daufkyrninga >1.000/míkrólítra, blóðflögur >100.000/míkrólítra, sjúklingar óháðir blóðgjöf rauðra blóðkorna (red blood cell transfusion independence) og beinmerg með <5% kímfrumur. Engar kímfrumur og kímfrumur með Auer stöfum í blóðrás; enginn sjúkdómur utan mergs; CRi = algjört sjúkdómshlé með ófullkominn bata blóðhags.

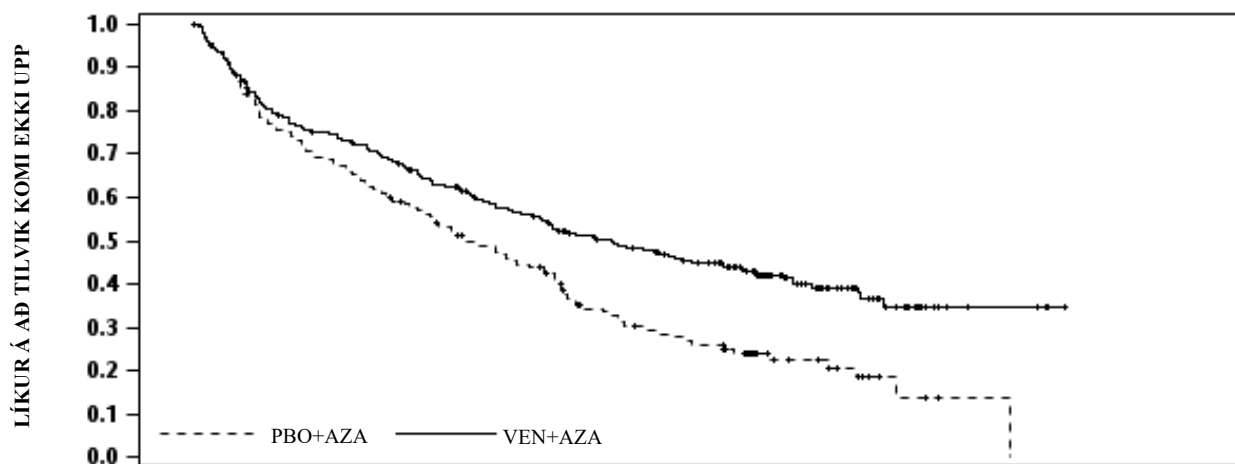
^aKaplan-Meier mat í annarri bráðabirgðagreiningu (gagnasöfnun lauk 4. janúar 2020).

^bMat á áhættuhlutfalli (venetoclax +azacitidin samanborið við lyfleysa + azacitidin) byggir á Cox-hlutfallslegu áhættulíkani lagskipt eftir frumuerfðafræði (miðlungs áhætta, lítil áhætta) og aldri (18 til <75, ≥75) eins og ákveðið við slembiröðun; p-gildi byggir á log-rank prófi lagskipt eftir sömu þáttum.

^cCR+CRi hlutfall er úr áætlaðri bráðabirgðagreiningu á fyrstu 226 sjúklingum sem var slembiraðað með 6 mánaða eftirfylgni við fyrstu bráðabirgðagreiningu (gagnasöfnun lauk 1. október 2018).

^dP-gildi er úr Cochran-Mantel-Haenszel prófi lagskipt eftir aldri (18 til <75, ≥75) og frumuerfðafræðilegri áhættu (miðlungs áhætta, lítil áhætta) eins og ákveðið við slembiröðun.

Mynd 5: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í VIALE-A



Fjöldi í áhættu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
PBO+AZA	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1		
VEN+AZA	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	

Lykilaukaendapunktur verkunar eru sýndir í töflu 15.

Tafla 15: Aukaendapunktur verkunar í VIALE-A

Endapunktur	Venetoclax + azacitidin N=286	Lyfleysa + azacitidin N=145
CR hlutfall n (%) (95% CI) p-gildi ^a Miðgildi DOR ^b , mánuðir (95% CI)	105 (37) 31, 43	26 (18) 12, 25
	<0.001	
	17,5 (15.3 -)	13.3 (8.5, 174.6)
CR+CRi hlutfall n (%) (95% CI) Miðgildi DOR ^b , mánuðir (95% CI)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13.6, -)	41(28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5)
CR+CRi hlutfall við upphaf lotu 2, n (%) (95% CI) p-gildi ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
	<0,001	
Hlutfall þeirra sem ekki þurftu á blóðgjöf að halda, blóðflögur n (%) (95% CI) p-gildi ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
	<0,001	
Hlutfall þeirra sem ekki þurftu á blóðgjöf að halda, rauð blóðkorn n (%) (95% CI) p-gildi ^a	171(60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
	<0,001	
CR+CRi MRD svörunarhlutfall ^d n (%) (95% CI) p-gildi ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
	<0,001	
Lifun á tilviks Fjöldi tilvika, n (%) Miðgildi EFS ^e , mánuðir (95% CI)	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^e p-gildi ^c	0,63 (0,50; 0,80) <0,001	
<p>CI = öryggisbil; CR = algjört sjúkdómshlé; CRi = algjört sjúkdómshlé með ófullkominn bata blóðhags; DOR = lengd svörunar; EFS = lifun án tilviks; MRD = lágmarks/mælanlegar sjúkdómsleifar; n = fjöldi svörunar eða fjöldi tilvika; - = náðist ekki.</p> <p>CR (algjört sjúkdómshlé) var skilgreint sem heildarfjöldi daufkyrninga >1.000/míkrólítra, blóðflögur >100.000/míkrólítra, sjúklingar óháðir blóðgjöf rauðra blóðkorna og beinmerg með <5% kímfrumur. Engar kímfrumur og kímfrumur með Auer stöfum í blóðrás og enginn sjúkdómur utan mergs.</p> <p>Tímabil óháð blóðgjöf (transfusion independence) var skilgreint sem tímabil a.m.k. 56 daga (≥56 dagar) í röð án blóðgjafar eftir fyrsta skammt rannsóknarlyfsins og á degi eða fyrir síðustu skammtagjöf rannsóknarlyfsins + 30 dagar, eða fyrir endurkomu sjúkdóms eða framgang sjúkdóms eða áður en eftirmeðferð hófst, hvað sem fyrr verður.</p>		

^aP-gildi er úr Cochran-Mantel-Haenszel prófi lagskipt eftir aldri (18 til <75, ≥75) og frumufræðilegri áhættu (miðlungs áhætta, lítil áhætta) eins og ákveðið við slembiröðun.

^bDOR (lengd svörunar) var skilgreint sem tími frá fyrstu svörun CR fyrir DOR CR, frá fyrstu svörun CR eða CRi fyrir DOR CR+CRi, fram að fyrsta degi staðfests formgerðarbakslags, staðfests sjúkdómsframgangs eða dauða vegna framgangs sjúkdóms, hvað sem fyrr verður. Miðgildi DOR er fengið úr Kaplan-Meier mati.

^cMat á áhættuhlutfalli (venetoclax +azacitidin samanborið við lyfleysa + azacitidin) byggir á Cox-hlutfallslegu áhættulíkani lagskipt eftir aldri (18 til <75, ≥75) og frumufræði (miðlungs áhætta, lítil áhætta) eins og ákveðið við slembiröðun; p-gildi byggir á log-rank prófi lagskipt eftir sömu þáttum.

^dCR+CRi MRD svörunarhlutfall er skilgreint sem % sjúklinga sem náðu CR eða CRi og sýndu MRD svörun <10⁻³ kímfrumur í beinmerg eins og skilgreint með staðlaðri, miðlægri fjöllita frumufleðismælingu.

^eKaplan-Meier mat.

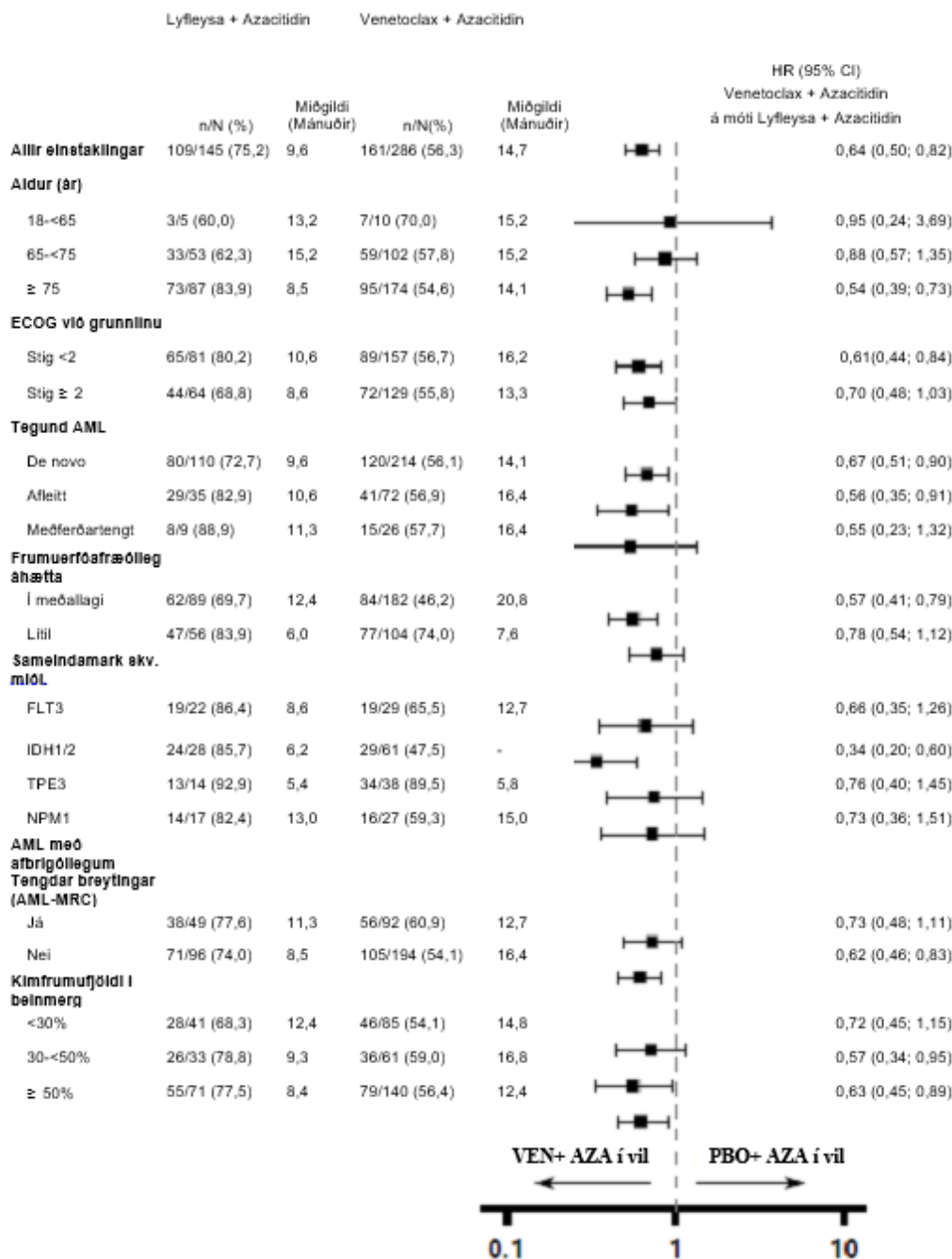
Hjá sjúklingum með *FLT3* stökkbreytinguna voru CR+CRi hlutföll 72% (21/29; [95% CI: 53, 87]) og 36% (8/22; [95% CI: 17, 59]) í venetoclax + azacitidin og lyfleysa + azacitidin hópunum, í sömu röð (p=0,021).

Hjá sjúklingum með *IDH1/IDH2* stökkbreytingar voru CR+CRi hlutföll 75% (46/61; [95% CI: 63, 86]) og 11% (3/28; [95% CI: 2, 28]) í venetoclax + azacitidin og lyfleysa + azacitidin hópunum, í sömu röð (p<0,001).

Af þeim sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf og fengu meðferð með venetoclax + azacitidin, urðu 49% (71/144) óháðir blóðgjöf. Af þeim sjúklingum sem voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf og fengu meðferð með venetoclax + azacitidin, urðu 50% (34/68) óháðir blóðgjöf.

Miðgildi tíma fram að fyrstu CR eða CRi svörun var 1,3 mánuðir (bil: 0,6 til 9,9 mánuðir) með venetoclax + azacitidin meðferð. Miðgildi tíma fram að bestu CR eða CRi svörun var 2,3 mánuðir (bil: 0,6 til 24,5 mánuðir).

Mynd 6: Trjágreinalínurit (forest plot) yfir heildarlifun eftir undirhópum úr VIALE-A



- = Náðist ekki.

Fyrir fyrirfram skilgreindan aukaendapunkt heildarlifunar hjá *IDH1/2* stökkbreytinga undirhópnum, $p < 0,0001$ (ólagskipt log-rank próf).

Áhættuhlutfall, ekki lagskipt, er á X-ásnum með logaritmískum skala.

Venetoclax ásamt azacitidini eða decitabini til meðferðar á sjúklingum með nýgreint AML - rannsókn M14-358

Rannsókn M14-358 var óslembiröðuð 1./2. stigs klínísk rannsókn á venetoclax ásamt azacitidini ($n=84$) eða decitabini ($n=31$) hjá sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði sem komu ekki til greina fyrir öflugra krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu venetoclax með daglegri skammtaaðlögun að lokaskammtinum 400 mg einu sinni á dag. Gjöf azacitidins í M14-358 var svipuð og í VIALE-A slembiröðuðu rannsókninni. Decitabin 20 mg/m² var gefið í bláæð á dögum 1-5 í hverri 28 daga lotu og byrjað á lotu 1 degi 1.

Miðgildi eftirfylgni var 40,4 mánuðir (bil: 0,7 til 42,7 mánuðir) fyrir venetoclax + decitabin.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem fengu meðferð með venetoclax + decitabin var 72 ár (bil: 65-86 ára), 87% voru hvítir, 48% karlkyns og 87% voru með ECOG skor 0 eða 1. Hlutfall CR+CRi var 74% (95% CI: 55, 88) ásamt decitabini.

Aldraðir

Af 194 sjúklingum með CLL sem höfðu áður fengið meðferð og fengu venetoclax ásamt rituximabi voru 50% 65 ára eða eldri.

Af 107 sjúklingum sem voru metnir m.t.t. verkunar í M13-982 rannsókninni voru 57% 65 ára eða eldri. Af 127 sjúklingum sem voru metnir m.t.t. verkunar í M14-032 rannsókninni voru 58% 65 ára eða eldri.

Af 352 sjúklingum sem voru metnir m.t.t. öryggis í 3 opnum einlyfjameðferðar rannsóknum voru 57% 65 ára eða eldri.

Af 283 sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði sem fengu meðferð í VIALE-A klínísku rannsókninni (venetoclax + azacitidin hópurinn) voru 96% ≥ 65 ára og 60% voru ≥ 75 ára.

Af 31 sjúklingi sem fékk meðferð með venetoclax ásamt decitabini í M14-358 klínísku rannsókninni voru 100% ≥ 65 ára og 26% voru ≥ 75 ára.

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á verkun eða öryggi hjá eldri og yngri sjúklingum í rannsóknunum með samsettum meðferðum og einlyfjameðferðar rannsóknunum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Venclyxto hjá öllum undirhópum barna við langvinnu eítílfrumuhvítblæði (CLL) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Venclyxto hjá einum eða fleiri undirhópum barna við brátt mergfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir endurtekna skammta til inntöku náðist hámarksplasmabættni venetoclax 5-8 klst. eftir skammt. Í jafnvægi jókst AUC hlutfallslega á skammtabilinu 150-800 mg. Eftir fitusnauda máltíð var meðalgildi (\pm staðalfrávik) C_{max} við jafnvægi $2,1 \pm 1,1$ mikróg/ml og AUC_{24} var $32,8 \pm 16,9$ mikróg•klst./ml eftir 400 mg einu sinni á dag.

Áhrif fæðu

Gjöf með fitusnauðri máltíð jók útsetningu fyrir venetoclaxi u.þ.b. 3,4-falt og gjöf með fituríkri máltíð jók útsetningu fyrir venetoclaxi 5,1- til 5,3-falt samanborið við fastandi ástand. Ráðlagt er að gefa venetoclax með máltíð (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Venetoclax binst plasmapróteinum manna í miklum mæli. Óbundinn hluti í plasma er $<0,01$ á þéttibilinu 1-30 mikrómol (0,87-26 mikróg/ml). Meðal blóð-plasma hlutfallið var 0,57. Mat á greinilegu dreifingarrúmmáli ($V_{d,ss}/F$) fyrir venetoclax var á bilinu 256-321 l hjá sjúklingum.

Umbrot

In vitro rannsóknir sýna að venetoclax umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cytókróm P450 CYP3A4. Aðalumbrotsefnið í plasma er M27 sem hefur hamlandi virkni gagnvart BCL-2 sem er a.m.k. 58-falt minni en fyrir venetoclax *in vitro*.

In vitro rannsóknir á milliverkunum

Gjöf samhliða CYP og UGT hvarfefnum

In vitro rannsóknir gefa til kynna að venetoclax sé hvorki hemill né virkir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 við þéttni sem hefur klíniska þýðingu. Venetoclax er veikur CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1 hemill *in vitro*, en hamlandi áhrif eru ekki talin skipta máli klínískt. Venetoclax er ekki UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 hemill.

Gjöf samhliða flutningshvarfefnum/hemlum

Venetoclax er P-gp og BCRP hvarfefni sem og P-gp og BCRP hemill og vægur OATP1B1 hemill *in vitro* (sjá kafla 4.5). Ekki er búist við að venetoclax hamli OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K við þéttni sem hefur klínískt gildi.

Brotthvarf

Mat hjá þýði á endanlegum helmingunartíma brotthvarfs venetoclax var u.þ.b. 26 klst. Uppsöfnun venetoclax var í lágmarki með uppsöfnunarhlutfallið 1,30-1,44. Eftir 200 mg stakan skammt af geislamerktu [¹⁴C]-venetoclaxi hjá heilbrigðum þátttakendum mældist >99,9% af skammtinum í hægðum og <0,1% af skammtinum skildist út með þvagi innan 9 daga. Óbreytt venetoclax var 20,8% af geislamerkta skammtinum og skildist út með hægðum. Lyfjahvörf venetoclax breytast ekki með tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá 321 þátttakanda með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≥60 og <90 ml/mín.), 219 þátttakendum með meðalskerta nýrnastarfsemi (CrCl ≥30 og <60 ml/mín.), 5 þáttakendum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl ≥15 og <30 ml/mín.) og 224 þáttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥90 ml/mín.) var útsetning fyrir venetoclaxi svipuð og hjá þáttakendum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá þáttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf venetoclax hafa ekki verið rannsökuð hjá þeim sem eru með CrCl <15 ml/mín. eða hjá sjúklingum í himnuskilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá 74 þátttakendum með vægt skerta lifrastarfsemi, 7 þáttakendum með meðalskerta lifrastarfsemi og 442 þáttakendum með eðlilega lifrastarfsemi var útsetning fyrir venetoclaxi svipuð hjá þáttakendum með vægt og meðalskerta lifrastarfsemi og eðlilega lifrastarfsemi. Vægt skert lifrastarfsemi var skilgreind sem eðlilegt heildar bílirúbín og aspartat transamínasi (ASAT) > efri eðlileg mörk (ULN) eða heildarbílirúbín >1,0-falt til 1,5-falt ULN, í meðallagi skert lifrastarfsemi sem heildarbílirúbín >1,5-falt til 3,0-falt ULN og alvarlega skert lifrastarfsemi með heildarbílirúbín >3,0 ULN.

Í rannsókn sem var tileinkuð skertri lifrastarfsemi voru C_{max} og AUC fyrir venetoclax hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh A; n=6) eða meðalskerta (Child-Pugh B; n=6) lifrastarfsemi svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi, eftir stakan 50 mg skammt af venetoclaxi. Hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh C; n=5) skerta lifrastarfsemi var meðal C_{max} fyrir venetoclax svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi en AUC_{inf} fyrir venetoclax að meðaltali 2,7-falt hærra (á bilinu: engin breyting til 5-falt hærra) en AUC_{inf} fyrir venetoclax hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Áhrif aldurs, kyns, líkamsþyngdar og kynþáttar

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hefur aldur, kyn og líkamsþyngd ekki áhrif á úthreinsun venetoclax. Útsetningin er 67% hærri hjá asískum einstaklingum en þeim sem eru ekki asískir. Munurinn telst ekki klínískt mikilvægur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir sem komu fram í dýrarannsóknnum með venetoclaxi voru m.a. skammtaháð fækkun eitilfrumna og minnkun massa rauðra blóðkorna. Áhrifin voru afturkræf eftir að skömmun með venetoclaxi var hætt og áhrif á eitilfrumur höfðu gengið til baka 18 vikum eftir meðferð. Bæði B-frumur og T-frumur urðu fyrir áhrifum, en marktækust var fækkun sem kom fram hjá B-frumum.

Venetoclax olli einnig drepni í stökum frumum í ýmsum vefjum, þar á meðal í gallblöðru og í útkirtilshluta briss (exocrine pancreas), án merkja um röskun á heilleika vefs eða vanstarfsemi líffæra; þessi áhrif voru hverfandi eða væg.

Eftir u.þ.b. 3 mánaða daglega skömmun hjá hundum olli venetoclax vaxandi hvíttun hára í feldi vegna taps á melaníni í hárum.

Krabbameinsvaldandi áhrif/eiturverkun á erfðafni

Venetoclax og M27, sem er aðalumbrotsefnið hjá mönnum, voru ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn sem gerð var á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs með færslugen (Tg.rasH2) sem fengu skammta til inntöku sem voru allt að 400 mg/kg/sólarhring af venetoclaxi og stakan skammt upp á 250 mg/kg/sólarhring af M27. Útsetningarmörkin (AUC), miðað við klíníska AUC útsetningu við 400 mg/sólarhring voru u.þ.b. 2-föld fyrir venetoclax og 5,8-föld fyrir M27.

Venetoclax hafði ekki eiturverkun á erfðafni í prófi á stökkbreytandi áhrifum í bakteríum, *in vitro* prófi á litningafrávikum og *in vivo* músasmákjarnaprófi. Umbrotsefnið M27 hafði ekki eiturverkun á erfðafni í prófi á stökkbreytandi áhrifum í bakteríum og í prófi á litningafrávikum.

Eiturverkun á æxlun

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknnum á frjósemi og snemmkomnum þroska fósturvísa hjá karl- og kvenmúsum. Eiturverkun á eistu (kímfrumutap) sem kom fram hjá hundum við útsetningu 0,5-falda til 18-falda AUC útsetningu hjá mönnum við 400 mg skammt. Ekki hefur verið sýnt fram á að niðurstöðurnar séu afturkræfar.

Í rannsókn á músum á þroska fósturvísa og fóstur tengdist venetoclax auknu tapi fangs og minni fósturþyngd við útsetningu 1,1-falda AUC útsetningu hjá mönnum við 400 mg skammt. Aðalumbrotsefnið hjá mönnum M27 tengdist tapi fangs og fósturvisnun við útsetningu sem var u.þ.b. 9 sinnum meiri en M27 AUC útsetning hjá mönnum við 400 mg skammt af venetoclaxi. Hjá kanínum olli venetoclax eiturverkun á móðurdýrið en ekki eiturverkun á fóstur við útsetningu 0,1-falda AUC útsetningu hjá mönnum við 400 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Copovidon (K 28)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natríum stearyl fúmarat
Vatnsfrítt kalsíum hýdrógenfosfat (E341 (ii))

Filmuhúð

Gult járnoxíð (E172)
Polyvinyl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Copovidon (K 28)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natríum stearyl fúmarat
Vatnsfrítt kalsíum hýdrógenfosfat (E341 (ii))

Filmuhúð

Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)
Polyvinyl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Copovidon (K 28)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natríum stearyl fúmarat
Vatnsfrítt kalsíum hýdrógenfosfat (E341 (ii))

Filmuhúð

Gult járnoxíð (E172)
Polyvinyl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur
2 ár.

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur
2 ár.

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Venclyxto filmuhúðaðar töflur eru í PVC/PE/PCTFE álpynnum sem innihalda 1, 2 eða 4 filmuhúðaðar töflur.

Venclyxto 10 mg töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru í öskjum með 10 eða 14 töflum (í þynnum með 2 töflum).

Venclyxto 50 mg töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru í öskjum með 5 eða 7 töflum (í þynnum með 1 töflu).

Venclyxto 100 mg töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru í öskjum með 7 (í þynnum með 1 töflu) eða 14 (í þynnum með 2 töflum) töflum eða fjölpakningu með 112 töflum (4 x 28 töflur (í þynnum með 4 töflum)).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. desember 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir notkun á Venclyxto í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn (MAH) að fá samþykki lögbærs yfirvalds á innihaldi og útfærslu áætlunar um fræðsluefni, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingu sem og aðrar hliðar áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að:

- Fræða blóðsjúkdómalækna um áhættu af völdum TLS, stranga eftirfylgni við áætlun um skammtastillingar og aðgerðir til að lágmarka áhættu fyrir Venclyxto í uppfærðri samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC);
- Fræða blóðsjúkdómalækna um að afhenda hverjum sjúklingi sjúklingakort með lista af sjúkdómseinkennum TLS til að hvetja sjúkling til að bregðast við þeim, þ.m.t. að leita sér læknaaðstoðar tafalaust, ef þau koma upp og um hvað sjúklingar geta gert til að koma í veg fyrir TLS.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Venclyxto er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, afhendi eða noti Venclyxto aðgang/eða fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingar fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Sjúklingakort
- **Sjúklingakort:**
 - Samskiptaupplýsingar læknis sem ávísar venetoclax og sjúklings
 - Leiðbeiningar til sjúklinga um hvernig megi lágmarka TLS áhættu
 - Listi yfir TLS sjúkdómseinkenni til að hvetja sjúkling til að leita sér tafarlaust læknaaðstoðar ef þau koma upp
 - Leiðbeiningar um að sjúklingar skuli ávalt vera með sjúklingakortið á sér og deila því með heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra (t.d. í neyðarmóttöku o.s.frv.)
 - Upplýsingar til heilbrigðisstarfsmanns sem meðhöndlar sjúklinginn um að venetoclax meðferð tengist áhættu á TLS.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (5 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg venetoclax.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 mg filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (7 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg venetoclax.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Venclyxto 10 mg töflur
venetoclax

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (5 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg venetoclax

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

5 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (7 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg venetoclax.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Venclyxto 50 mg töflur
venetoclax

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (7 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg venetoclax

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/005

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Venclyxto 100 mg töflur
venetoclax

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (7 daga pakking)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg venetoclax

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn **að morgni** með máltíð og vatni. Drekkið 1,5-2 lítra af vatni daglega. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/006

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - Fjölpakkning - með blue box

1. HEITI LYFS

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg venetoclax

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 112 (4 x 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1138/007

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ASKJA - fjölpakkning – (án blue box)

1. HEITI LYFS

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur
venetoclax

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg venetoclax

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur.
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið skammtinn á sama tíma daglega með máltíð og vatni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Mikilvægt er að fylgja öllum leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á“ í fylgiseðlinum.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1138/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

venclxyto 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur

venetoclax

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Venclyxto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Venclyxto
3. Hvernig nota á Venclyxto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Venclyxto
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Venclyxto og við hverju það er notað

Upplýsingar um Venclyxto

Venclyxto er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið venetoclax. Það tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist BCL-2 hemlar.

Notkun Venclyxto

Venclyxto er ætlað til meðferðar sjúklinga með:

- langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL). Þú gætir fengið Venclyxto ásamt öðrum lyfjum eða eitt og sér.
- brátt mergfrumuhvítblæði (AML). Þér verður gefið Venclyxto ásamt öðrum lyfjum.

CLL er tegund krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast eitilfrumur og eitla. Í CLL fjölga eitilfrumum of hratt og lifa of lengi, svo að þær eru of margar í blóðinu.

AML er tegund krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem kallast mergfrumur. Við AML fjölga mergfrumur sér og vaxa mjög hratt í beinmerg og blóði þannig að þær verða of margar og fjöldi rauðra blóðkorna í blóðinu verður ekki nægur.

Verkun Venclyxto

Venclyxto verkar með því að hamla próteini í líkamanum sem nefnist BCL-2. Þetta prótein hjálpar krabbameinsfrumum að lifa lengur. Það hjálpar til að eyða krabbameinsfrumum og fækka þeim með því að stöðva próteinið. Það hægir einnig á framvindu sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Venclyxto

Ekki má nota Venclyxto:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu venetoclaxi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og notar einhver lyfjanna sem talin eru upp hér fyrir neðan þegar þú byrjar meðferðina og meðan skammturinn er aukinn í þrepum (venjulega á 5 vikum). Það er vegna þess að alvarleg og lífshættuleg áhrif geta komið fram þegar Venclyxto er tekið samhliða lyfjunum:
 - itraconazol, ketoconazol, posaconazol eða voriconazol við sveppasýkingum
 - clarithromycin við bakteríusýkingum
 - ritonavir við HIV sýkingu.

Þegar skammtur Venclyxto hefur verið aukinn í fullan staðlaðan skammt skaltu ræða við lækinn hvort þú getur þá byrjað að taka lyfin aftur.

- ef þú notar jurtalyf sem kallast jóhannesarjurt (St. John's wort) sem notað við þunglyndi. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Venclyxto.

Mikilvægt er að láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll lyf sem þú notar, meðtalin eru lyfseðilsskyld lyf og lyf sem fást án lyfseðils, vítamín og jurtabætiefni. Læknirinn getur þurft að stöðva notkun ákveðinna lyfja þegar þú byrjar að nota Venclyxto og fyrstu dagana eða vikunnar þegar skammturinn er aukinn að fullum stöðluðum skammti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Venclyxto er notað:

- ef þú ert með nýrnakvilla þar sem hætta á aukaverkun sem nefnist æxlislýsuheilkenni getur aukist
- ef þú ert með lifrarkvilla þar sem hætta á aukaverkunum getur aukist. Læknirinn gæti þurft að minnka Venclyxto skammtinn þinn.
- ef þú telur að þú sért með sýkingu eða hefur fengið langvarandi eða endurteknar sýkingar
- ef bólusetning er fyrirhuguð.

Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið ef eitthvað af þessu á við þig eða ef þú ert í vafa.

Æxlislýsuheilkenni

Óvanalega mikið magn salta í líkamanum (eins og kalíum og þvagsýru) getur komið fram í blóði vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna meðan á meðferðinni stendur. Það getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi, óeðlilegs hjartsláttar eða krampa. Það nefnist æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS). Hætta á TLS er á fyrstu dögum meðferðar með Venclyxto eftir því sem skammturinn er aukinn.

Ef þú ert með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn taka blóðpróf til að prófa fyrir æxlislýsuheilkenni (TLS).

Læknirinn ávísar þér einnig lyfi til að koma í veg fyrir að þvagsýra safnist upp í líkamanum áður en þú byrjar meðferð með Venclyxto.

Það hjálpar til við að losa líkamann við niðurbrotsefni krabbameinsfrumna með þvagi að drekka mikið af vatni, a.m.k. 1,5 til 2 lítra á dag. Það getur dregið úr hættu á að þú fái æxlislýsuheilkenni (sjá kafla 3).

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhver einkenni æxlislýsuheilkenni, sem talin eru upp í kafla 4.

Ef þú ert í áhættu að fá TLS getur þú fengið meðferð á sjúkrahúsi svo hægt sé að gefa þér vökva í æð ef á þarf að halda, gera tíðari próf á blóði og til að fylgjast með aukaverkunum. Það er gert til að ganga úr skugga um að þú getir haldið áfram að nota lyfið á öruggan hátt.

Ef þú ert með brátt mergfrumuhvítblæði

Þú getur fengið meðferð á sjúkrahúsi og lækniurinn eða hjúkrunarfræðingur gæta þess að þú fái nægt vatn/vökva, gefa þér lyf til að koma í veg fyrir uppsöfnun þvagsýru í líkamanum og taka blóðprufur áður en þú byrjar að fá Venclyxto á meðan skammturinn er hækkaður og þegar þú byrjar að fá fullan skammt.

Börn og unglingar

Venclyxto á ekki að nota hjá börnum og unglungum. Það er vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldursflokki.

Notkun annarra lyfja samhliða Venclyxto

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja þar sem þau geta aukið magn venetoclax í blóði:

- lyf við sveppasýkingum – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol eða voriconazol
- sýklalyf við bakteriusýkingum – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin eða rifampicin
- lyf til að koma í veg fyrir krampa eða við flogaveiki – carbamazepin, phenytoin
- lyf við HIV sýkingu – efavirenz, etravirin, ritonavir
- lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng – diltiazem, verapamil
- lyf til að lækka kólesteról í blóði – kolestýramín, kolestípól, kólesevelam
- lyf við lungnasjúkdómi sem nefnist lungnaslagæðaháþrýstingur - bosentan
- lyf við svefntruflunum (drómasýki) sem nefnist modafinil
- jurtalyf sem er þekkt sem jóhannesarjurt (St. John's wort).

Læknirinn gæti breytt skammtinum af Venclyxto.

Segðu læknum ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja þar sem Venclyxto getur haft áhrif á verkun þeirra:

- lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa, warfarin, dabigatran
- lyf notað við hjartakvillum sem nefnist digoxin
- lyf við krabbameini sem nefnist everolimus
- lyf notað til að koma í veg fyrir líffærahöfnun sem nefnist sirolimus
- lyf sem lækka kólesterólmagn í blóði sem nefnist statín.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf og bætiefni. Það er vegna þess að Venclyxto getur haft áhrif á verkun nokkurra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Venclyxto.

Notkun Venclyxto með mat eða drykk

Ekki neyta afurða úr greipaldinum, Seville appelsínunum (bitrar appelsínur) eða stjörnuávöxtum (carambola) á meðan þú notar Venclyxto – þá er átt við að borða ávextina, drekka safu þeirra eða taka fæðubótarefni sem geta innihaldið þá. Það er vegna þess að þeir geta aukið magn venetoclax í blóði.

Meðganga

- Forðast á þungun á meðan lyfið er notað. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræði áður en lyfið er notað.

- Venclyxto á ekki að nota á meðgöngu. Engar upplýsingar eru til um öryggi venetoclax hjá konum á meðgöngu.

Getnaðarvarnir

- Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 30 daga eftir að notkun Venclyxto lýkur til að koma í veg fyrir þungun. Ef þú notar getnaðarvarnartöflur eða aðra getnaðarvörn með hormónum skaltu einnig nota sæðishindrandi getnaðarvörn (svo sem smokka) þar sem getnaðarvarnartöflur eða önnur getnaðarvörn með hormónum geta orðið fyrir áhrifum af Venclyxto.
- Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan á notkun lyfsins stendur.

Brjóstgjöf

Ekki á að hafa barn á brjósti meðan lyfið er notað. Ekki er vitað hvort virka efnið í Venclyxto berst í brjóstamjólki.

Frjósemi

Niðurstöður úr dýratilraunum benda til að Venclyxto geti valdið ófrjósemi hjá körlum (lítil eða engin sæðismyndun). Það getur haft áhrif á getu þína til að geta barn. Leitaðu ráða hjá læknum varðandi geymslu sæðis áður en þú byrjar meðferð með Venclyxto.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu eða sundli eftir töku Venclyxto, sem getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkun tækja og véla.

3. Hvernig nota á Venclyxto

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

Ef þú ert með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Þú byrjar meðferð með Venclyxto með lágum skammti í 1 viku. Lækinn eykur skammtinn smám saman á næstu 4 vikunum þar til fullum staðalskammti er náð. Fyrstu 4 vikurnar færðu nýjan pakka vikulega.

- Upphafsskammtur er 20 mg (tvær 10 mg töflur) einu sinni á dag í 7 daga
- Skammturinn verður aukinn í 50 mg (ein 50 mg tafla) einu sinni á dag í 7 daga
- Skammturinn verður aukinn í 100 mg (ein 100 mg tafla) einu sinni á dag í 7 daga
- Skammturinn verður aukinn í 200 mg (tvær 100 mg töflur) einu sinni á dag í 7 daga
- Skammturinn verður aukinn í 400 mg (fjórar 100 mg töflur) einu sinni á dag í 7 daga.
 - Þegar þú færð einungis meðferð með Venclyxto heldur þú áfram með 400 mg skammt, sem er staðalskammtur, eins lengi og nauðsynlegt er.
 - Þegar þú færð meðferð með Venclyxto ásamt rituximabi færð þú 400 mg skammt í 24 mánuði.
 - Þegar þú færð meðferð með Venclyxto ásamt obinutuzumabi færð þú 400 mg skammt í u.þ.b. 10 mánuði.

Það gæti þurft að aðlaga skammtinn vegna aukaverkana. Lækinn ráðleggur þér hver skammturinn á að vera.

Ef þú ert með brátt mergfrumuhvítblæði

Þú byrjar meðferð með Venclyxto með lágum skammti. Lækinn eykur skammtinn smám saman á hverjum degi fyrstu 3 dagana. Eftir 3 daga færðu fullan staðlaðan skammt. Skammturinn (töflurnar) er tekinn einu sinni á dag.

Skammtar eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

Dagur	Dagskammtur Venclyxto
1	100 mg (ein 100 mg tafla)
2	200 mg (tvær 100 mg töflur)
3 og síðar	400 mg (fjórar 100 mg töflur)

Læknirinn gefur þér Venclyxto ásamt öðru lyfi (azacitidini eða decitabini).

Þú heldur áfram að taka fullan skammt af Venclyxto þar til annaðhvort brátt mergfrumuhvítblæðið versnar eða þú getur ekki tekið Venclyxto vegna þess að það veldur alvarlegum aukaverkunum.

Hvernig á að taka Venclyxto

- Taktu töfluna með máltíð u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi
- Gleyptu töfluna heila með glasi af vatni
- Ekki tyggja töfluna, mylja hana eða brjóta
- Fyrstu dagana eða vikurnar þegar skammturinn er aukinn áttu að taka töflurnar að morgni til að auðvelda þér að fylgja á eftir með blóðprófum, ef þarf.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Venclyxto skaltu ekki taka auka skammt þann daginn. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Hafðu samband við lækinn ef þú átt erfitt með að taka lyfið.

Drekktu mikið af vatni

Ef þú ert með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Það er mjög mikilvægt að þú drekkir mikið af vatni þegar þú tekur Venclyxto fyrstu 5 vikur meðferðarinnar. Það stuðlar að því að fjarlægja niðurbrotsefni krabbameinsfruma úr blóðinu með þvagi.

Þú skalt byrja að drekka minnst 1,5 til 2 lítra af vatni daglega tveimur dögum áður en þú byrjar að taka Venclyxto. Þú mátt einnig telja áfengislaus og koffínlaus drykki með þessu magni, en útiloka greipaldinsafa og safa úr Seville appelsínunum eða stjörnuávöxtum (carambola). Haltu áfram að drekka a.m.k. 1,5 til 2 lítra af vatni daginn sem þú byrjar að taka Venclyxto. Drekktu sama magn af vatni (a.m.k. 1,5 til 2 lítra daglega) tveimur dögum fyrir skammtaaukningu og daginn sem skammturinn er aukinn.

Verið getur að þú fái meðferðina á sjúkrahúsi ef læknirinn telur að þú sért í áhættu á að fá TLS svo gefa megi þér vökva í æð aukalega ef þess er þörf, gera blóðpróf oft og til að fylgjast með aukaverkunum. Það er til að athuga hvort þú getir haldið áfram að taka lyfið á öruggan hátt.

Ef þú ert með brátt mergfrumuhvítblæði

Það er mjög mikilvægt að þú drekkir mikið af vatni þegar þú tekur Venclyxto sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu. Að drekka vatn stuðlar að því að fjarlægja niðurbrotsefni krabbameinsfruma úr blóðinu með þvagi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér vökva í æð eftir þörfum ef þú ert á sjúkrahúsi til að tryggja það.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt af Venclyxto en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing eða fara á sjúkrahús. Hafðu töflurnar og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að taka Venclyxto

- Ef skemmri tími en 8 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem þú venjulega tekur skammtinn, skaltu taka hann eins fljótt og mögulegt er
- Ef lengri tími en 8 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem þú venjulega tekur skammtinn, skaltu ekki taka skammtinn þann dag. Fylgdu venjulegri skammtaáætlun næsta dag

- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka
- Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þú ert ekki viss.

Ekki hætta að taka Venclxyto

Ekki hætta að taka lyfið nema að lækinn segi þér að gera það. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirtaldir alvarlegar aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Æxlislýsuheilkenni (TLS) (algengar aukaverkanir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Hættu að taka Venclxyto og leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum TLS:

- Hiti og hrollur
- Ógleði eða uppköst
- Ruglástand
- Andnauð
- Óreglulegur hjartsláttur
- Dökkt eða skýjað þvag
- Óvenjuleg þreytutilfinning
- Vöðvaverkir eða óþægindi í liðamótum
- Krampar eða flog
- Kviðverkur og þaninn kviður

Fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) og sýkingar (mjög algengar aukaverkanir – geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Lækinn kannar blóðhag meðan á meðferð með Venclxyto stendur. Fækkun hvítra blóðkorna getur aukið hættu á sýkingum. Vísbindingar geta meðal annars verið hiti, hrollur, máttleysi eða ringlunarástand, hósti, verkur eða sviðatilfinning við þvaglát. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta leitt til dauða. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einkenni sýkingar meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Láttu lækinn vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna:

Ef þú ert með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Lungnabólga

Sýking í efri öndunarvegi – einkenni geta verið nefrennsli, særindi í hálsi eða hósti

Niðurgangur

Ógleði eða uppköst

Hægðatregða

Þreytutilfinning

Blóðpróf geta einnig sýnt

fækkun rauðra blóðkorna

fækkun hvítra blóðkorna sem kallast eitilfrumur

hærri gildi kalíums

hærri gildi salts í líkamanum (blóðsalt) sem nefnist fosfat

lægri gildi kalsíums

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- alvarleg sýking í blóði (sýklasótt)

- þvagfærasýking
- fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (daufkyrningafæð með hita)

Blóðpróf geta einnig sýnt
hækkað kreatínín

- meira magn af þvagefni

Ef þú ert með brátt mergfrumuhvítblæði

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

ógleði eða uppköst

niðurgangur

munnsár

þreyta eða máttleysi

sýking í lungum eða blóði

minnkuð matarlyst

liðverkir

sundl eða yfirlið

höfuðverkur

mæði

blæðing

lágur blóðþrýstingur

þvagfærasýking

þyngdartap

magaverkur (kviðverkur)

Blóðpróf geta einnig sýnt

fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)

fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (daufkyrningafæð með hita)

fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)

hækkun heildarblírúbíns

kalíumlækkun í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

gallsteinar eða sýking í gallblöðru

Tilkynning aukaverkana

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Venclyxto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Venclyxto inniheldur

Virka innihaldsefnið er venetoclax.

- Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af venetoclaxi.
- Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af venetoclaxi.
- Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af venetoclaxi.

Önnur innihaldsefni eru:

- í töflukjarna eru copovidon (K 28), polysorbat 80 (E433), vatnsfrí kísilkvoða (E551), vatnsfrítt kalsíum hýdrógenfosfat (E341 (ii)), natríum stearyl fúmarat.

Í filmuhúðinni:

- Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur: gult járnnoxíð (E172), polyvinyl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), macrogol 3350 (E1521), talkúm (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur: gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), polyvinyl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), macrogol 3350 (E1521), talkúm (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur: gult járnnoxíð (E172), polyvinyl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), macrogol 3350 (E1521), talkúm (E553b).

Lýsing á útliti Venclyxto og pakkingastærðir

Venclyxto 10 mg filmuhúðuð tafla er fölgul, hringlaga 6 mm að þvermáli, merkt með V á annarri hliðinni og 10 á hinni.

Venclyxto 50 mg filmuhúðuð tafla er drapplituð, ílöng 14 mm að lengd, merkt með V á annarri hliðinni og 50 á hinni.

Venclyxto 100 mg filmuhúðuð tafla er fölgul, ílöng 17,2 mm að lengd, merkt með V á annarri hliðinni og 100 á hinni.

Venclyxto töflur eru í þynnum sem pakkaðar eru í öskjur:

Venclyxto 10 mg filmuhúðaðar töflur:

- 10 töflur (5 þynnur hver með 2 töflum)
- 14 töflur (7 þynnur hver með 2 töflum)

Venclyxto 50 mg filmuhúðaðar töflur:

- 5 töflur (5 þynnur hver með 1 töflu)
- 7 töflur (7 þynnur hver með 1 töflu)

Venclyxto 100 mg filmuhúðaðar töflur:

- 7 töflur (7 þynnur hver með 1 töflu)
- 14 töflur (7 þynnur hver með 2 töflum)
- 112 (4 x28) töflur (4 öskjur með 7 þynnum, hver með 4 töflum).

Ekki er víst að allar pakkingar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България
АБВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistorhf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

Slovenija
AbbVie 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 (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.lyfjastofnun.is>).

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.