

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten
Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten
Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde dubbelbolle tablet met een diameter van 6 mm, met aan één zijde 'V' en aan de andere zijde '10'.

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten

Beige, langwerpige dubbelbolle tablet van 14 mm lang, 8 mm breed, met aan één zijde 'V' en aan de andere zijde '50'.

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, langwerpige dubbelbolle tablet van 17,2 mm lang, 9,5 mm breed, met aan één zijde 'V' en aan de andere zijde '100'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Venclyxto in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) (zie rubriek 5.1).

Venclyxto in combinatie met rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad.

Venclyxto monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van CLL:

- in de aanwezigheid van een 17p-deletie of *TP53*-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of

- in afwezigheid van een 17p-deletie of *TP53*-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.

Venclyxto in combinatie met een hypomethylerend middel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met venetoclax moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in het gebruik van oncolytische geneesmiddelen. Patiënten die worden behandeld met venetoclax kunnen het tumorlysisyndroom (TLS) ontwikkelen. Om het risico op TLS te voorkomen en te verlagen dient de in deze rubriek beschreven informatie, onder meer betreffende risicobeoordeling, profylactische maatregelen, dosisopbouwschema en controle via laboratoriumbeoordelingen en geneesmiddelinteracties, te worden opgevolgd.

Dosering

Chronische lymfatische leukemie

Dosisopbouwschema

De startdosis is 20 mg venetoclax eenmaal daags gedurende 7 dagen. De dosis moet gedurende een periode van 5 weken geleidelijk worden opgehoogd naar de dagelijkse dosis van 400 mg, zoals getoond in tabel 1.

Tabel 1. Dosisopbouwschema bij patiënten met CLL

| Week | Dagelijkse dosis venetoclax |
|-------------|------------------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 | 400 mg |

Het 5-weekse dosisopbouwschema is bedoeld om de tumorlast geleidelijk te verminderen (debulking) en het risico op TLS te verminderen.

Venetoclax in combinatie met obinutuzumab

Venetoclax wordt gegeven gedurende in totaal 12 cycli; elke cyclus bestaat uit 28 dagen: 6 cycli in combinatie met obinutuzumab, gevolgd door 6 cycli met venetoclax als enige middel.

De toediening van obinutuzumab begint met 100 mg op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door 900 mg die kan worden toegediend op dag 1 of dag 2. Dien 1000 mg toe op dag 8 en 15 van cyclus 1 en op dag 1 van elke volgende cyclus van 28 dagen, gedurende in totaal 6 cycli.

Begin het 5-weekse dosisopbouwschema voor venetoclax (zie tabel 1) op dag 22 van cyclus 1 en ga door tot en met dag 28 van cyclus 2.

Na het voltooiën van het dosisopbouwschema, is de aanbevolen dosis venetoclax 400 mg eenmaal daags vanaf dag 1 van cyclus 3 van obinutuzumab tot de laatste dag van cyclus 12.

Onderhoudsdosering voor venetoclax in combinatie met rituximab

De aanbevolen dosis venetoclax in combinatie met rituximab is 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1 voor details van het combinatieregime).

De toediening van rituximab begint nadat de patiënt het dosisopbouwschema heeft voltooid en de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg venetoclax gedurende 7 dagen heeft ontvangen.

Venetoclax wordt gedurende 24 maanden ingenomen vanaf dag 1 van cyclus 1 van rituximab (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosering voor venetoclax monotherapie

De aanbevolen dosis venetoclax is 400 mg eenmaal daags. Behandeling wordt voortgezet totdat de ziekte verergerd of behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.

Acute myeloïde leukemie

Het aanbevolen doseringsschema van venetoclax (inclusief dosisopbouw) wordt weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Dosisopbouwschema bij patiënten met AML

| Dag | Dagelijkse dosis venetoclax |
|-------------|-----------------------------|
| 1 | 100 mg |
| 2 | 200 mg |
| 3 en verder | 400 mg |

Azacitidine moet worden toegediend in een dosis van 75 mg/m² lichaamsoppervlak, intraveneus of subcutaan, op dag 1-7 van elke cyclus van 28 dagen beginnend op dag 1 van cyclus 1.

Decitabine moet worden toegediend in een dosis van 20 mg/m² lichaamsoppervlak intraveneus op dag 1-5 van elke cyclus van 28 dagen beginnend op dag 1 van cyclus 1.

De toediening van venetoclax mag zo nodig worden onderbroken voor het behandelen van hematologische toxiciteiten en herstel van de bloedwaarden (zie tabel 6).

Behandeling van venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of totdat een onaanvaardbare toxiciteit wordt waargenomen.

Preventie van tumorlyssyndroom (TLS)

Patiënten die worden behandeld met venetoclax, kunnen TLS ontwikkelen. Raadpleeg de betreffende rubriek hieronder voor meer informatie over het behandelen hiervan per ziekte-indicatie.

Chronische lymfatische leukemie

Venetoclax kan een snelle afname van de tumormassa veroorzaken, waardoor in de eerste 5 weken tijdens de dosisopbouwfase een risico bestaat op het ontstaan van TLS bij alle patiënten met CLL, ongeacht de tumorlast en andere kenmerken van de patiënt. Veranderingen in elektrolyten die duiden op TLS kunnen al binnen 6 tot 8 uur na de eerste dosis venetoclax en ook bij elke dosisverhoging optreden, en moeten direct worden behandeld. Om het risico op TLS te verlagen, dienen de patiëntspecifieke factoren voor de mate van het TLS-risico te worden bepaald en dient aan patiënten profylactische hydratatie en anti-hyperurikemische middelen te worden gegeven voorafgaand aan de eerste dosis venetoclax.

Het risico op TLS blijft steeds aanwezig en is afhankelijk van meerdere factoren, waaronder comorbiditeiten, in het bijzonder een verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CrCl] < 80 ml/min) en tumorlast. Splenomegalie kan het risico op TLS verhogen. Het risico kan afnemen naarmate de tumorlast door behandeling met venetoclax afneemt (zie rubriek 4.4).

Vóór aanvang van behandeling met venetoclax moet bij iedere patiënt de tumorlast worden beoordeeld, onder meer door middel van radiografische beoordeling (bijvoorbeeld CT-scan). Bloedchemie (kalium, urinezuur, fosfor, calcium en creatinine) moet worden beoordeeld en reeds bestaande afwijkingen moeten worden gecorrigeerd.

In tabel 3 wordt de aanbevolen TLS-profylaxe en -monitoring tijdens de behandeling met venetoclax beschreven op basis van de bepaling van de tumorlast uit gegevens van klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4). Daarnaast moet de profylaxe en monitoring van patiënten, zowel klinisch als poliklinisch, passend zijn bij het risico van alle comorbiditeiten van de patiënt.

Tabel 3: Aanbevolen TLS-profylaxe op basis van de tumorlast bij patiënten met CLL

| Tumorlast | | Profylaxe | | Controle bloedchemie ^{c,d} |
|-----------|--|---|---|--|
| | | Hydratatie ^a | Anti-hyperurikemische middelen ^b | Locatie en frequentie van beoordelingen |
| Laag | Alle LN < 5 cm EN ALC < 25 x10 ⁹ /l | Oraal (1,5-2 l) | Allopurinol | Poliklinisch <ul style="list-style-type: none"> Voor de eerste dosis van 20 mg en 50 mg: voorafgaand aan de dosis, na 6 tot 8 uur en na 24 uur Voor daaropvolgende dosisverhogingen: voorafgaand aan de dosis |
| Gemiddeld | Elke LN tussen 5 cm en < 10 cm OF ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l | Oraal (1,5-2 l) en aanvullend intraveneus overwegen | Allopurinol | Poliklinisch <ul style="list-style-type: none"> Voor de eerste dosis van 20 mg en 50 mg: voorafgaand aan de dosis, na 6 tot 8 uur en na 24 uur Voor daaropvolgende dosisverhogingen: voorafgaand aan de dosis Voor de eerste dosis van 20 mg en 50 mg: ziekenhuisopname overwegen voor patiënten met CrCl < 80 ml/min; zie hieronder voor monitoring in ziekenhuis |

| | | | | |
|------|--|---|---|--|
| Hoog | Elke LN \geq 10 cm OF ALC \geq 25 x10 ⁹ /l EN elke LN \geq 5 cm | Oraal (1,5-2 l) en intraveneus (150-200 ml/u wat wordt verdragen) | Allopurinol; rasburicase overwegen als urinezuur bij baseline verhoogd is | Klinisch <ul style="list-style-type: none"> Voor de eerste dosis van 20 mg en 50 mg: voorafgaand aan de behandeling en na 4, 8, 12 en 24 uur Poliklinisch <ul style="list-style-type: none"> Voor daaropvolgende dosisverhogingen: voorafgaand aan de dosis, na 6 tot 8 uur en na 24 uur |
|------|--|---|---|--|

ALC = absolute lymfocytentelling; CrCl = creatinineklaring; LN = lymfeklier.

^aInstrueer patiënten om dagelijks water te drinken vanaf 2 dagen voor en gedurende de dosisopbouwfase, in het bijzonder voorafgaand aan en op de dagen van de toediening van een dosis bij de start van de behandeling en bij elke daaropvolgende dosisverhoging. Geef intraveneuze hydratatie aan elke patiënt die geen orale hydratatie verdraagt.

^bStart 2 tot 3 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling met venetoclax met allopurinol of een xanthine-oxidaseremmer.

^cControleer de bloedchemie (kalium, urinezuur, fosfor, calcium en creatinine); beoordeel de waarden in real time.

^dControleer bij daaropvolgende dosisverhogingen de bloedchemie na 6 tot 8 uur en na 24 uur bij patiënten die nog steeds risico lopen op TLS.

Dosisaanpassingen voor tumorlyssyndroom en andere toxiciteiten

Chronische lymfatische leukemie

Het kan nodig zijn de behandeling te onderbreken en/of de dosis te verlagen wegens toxiciteiten. Zie tabel 4 en tabel 5 voor aanbevolen dosisaanpassingen voor toxiciteiten in verband met venetoclax.

Tabel 4: Aanbevolen dosisaanpassingen van venetoclax wegens toxiciteiten^a bij CLL

| Gebeurtenis | Voorval | Actie |
|---|------------------------|--|
| Tumorlyssyndroom | | |
| Veranderingen in bloedchemie of symptomen die wijzen op TLS | Alle | De dosis van de volgende dag niet toedienen. Als de bloedchemie zich 24 tot 48 uur na de laatste dosis herstelt: hervat de behandeling met dezelfde dosering. |
| | | Bij alle veranderingen in de bloedchemie die meer dan 48 uur nodig hebben om te herstellen: hervat de behandeling met een verlaagde dosering (zie tabel 5). |
| | | Bij alle gebeurtenissen van klinisch TLS ^b : hervat de behandeling met een verlaagde dosering wanneer de symptomen zijn verdwenen (zie tabel 5). |
| Niet-hematologische toxiciteiten | | |
| Niet-hematologische toxiciteiten van graad 3 of 4 | 1 ^c voorval | Onderbreek de behandeling met venetoclax. Zodra de toxiciteit is afgenomen naar graad 1 of de baseline, kan de therapie met venetoclax in dezelfde dosering worden hervat. Geen dosisaanpassing nodig. |

| | | |
|---|-------------------------------------|--|
| | 2 ^e en latere voorvallen | Onderbreek de behandeling met venetoclax. Volg de richtlijnen voor dosisverlaging in tabel 5 wanneer u de behandeling met venetoclax hervat nadat de symptomen zijn verdwenen. Na beoordeling van de arts kan de dosis verder worden verlaagd. |
| Hematologische toxiciteiten | | |
| Neutropenie graad 3 met infectie of koorts; of hematologische toxiciteiten van graad 4 (uitgezonderd lymfopenie). | 1 ^e voorval | Onderbreek de behandeling met venetoclax. Om de infectierisico's die gepaard gaan met neutropenie te verlagen, kan granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) samen met venetoclax worden toegediend als dit klinisch is geïndiceerd. Zodra de toxiciteit is afgenomen naar graad 1 of de baseline kan de therapie met venetoclax in dezelfde dosering worden hervat. |
| | 2 ^e en latere voorvallen | Onderbreek de behandeling met venetoclax. Overweeg G-CSF wanneer dit klinisch is geïndiceerd. Volg de richtlijnen voor dosisverlaging in tabel 5 wanneer u de behandeling met venetoclax hervat nadat de symptomen zijn verdwenen. Na beoordeling van de arts kan de dosis verder worden verlaagd. |
| Overweeg de behandeling met venetoclax te stoppen voor patiënten bij wie de dosis moet worden verlaagd tot minder dan 100 mg gedurende meer dan 2 weken. ^a Bijwerkingen werden ingedeeld volgens NCI CTCAE versie 4.0. ^b Klinische TLS werd gedefinieerd als TLS volgens laboratoriumbeoordelingen met klinische gevolgen zoals acuut nierfalen, hartritmestoornissen of insulden en/of plotselinge dood (zie rubriek 4.8). | | |

Tabel 5: Dosisaanpassingen voor TLS en andere toxiciteiten bij patiënten met CLL

| Dosis bij onderbreking (mg) | Hervattingsdosis (mg^a) |
|--|--|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |
| ^a De aangepaste dosis moet 1 week worden voortgezet voordat de dosis wordt verhoogd | |

Voor patiënten bij wie de toediening meer dan 1 week tijdens de eerste 5 weken van het dosisopbouwschema of meer dan 2 weken na het voltooien van de dosisopbouw fase is onderbroken, moet het risico op TLS opnieuw worden beoordeeld om vast te stellen of de toediening met een lagere dosis moet worden herstart (bijvoorbeeld, alle of sommige niveaus van het dosisopbouwschema, zie tabel 5).

Acute myeloïde leukemie

De opbouw van de dagelijkse dosis venetoclax is 3 dagen met azacitidine of decitabine (zie tabel 2).

Onderstaande profylactische maatregelen moeten worden opgevolgd:

Het aantal witte bloedcellen moet bij alle patiënten $< 25 \times 10^9/l$ zijn voordat wordt gestart met venetoclax en cytoreductie kan nodig zijn vóór de behandeling.

Alle patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en anti-hyperurikemische middelen krijgen vóór de eerste dosis venetoclax wordt gegeven en tijdens de dosisopbouwfase.

Beoordeel bloedchemie (kalium, urinezuur, fosfor, calcium en creatinine) en corrigeer bestaande afwijkingen vóór aanvang van de behandeling met venetoclax.

Controleer bloedchemie op TLS vóór toediening, 6 tot 8 uur na elke nieuwe dosis tijdens de opbouw en 24 uur na het bereiken van de aanbevolen dosis.

Voor patiënten met risicofactoren voor TLS (bijv. circulerende blasten, hoge leukmielast (bijv. groot tumorvolume), verhoogde concentraties lactaatdehydrogenase (LDH) vóór de behandeling of verminderde nierfunctie) moeten aanvullende maatregelen worden overwogen, waaronder intensievere laboratoriumcontroles en het verlagen van de startdosis venetoclax.

Controleer bloedwaarden frequent totdat de cytopenieën zijn verdwenen. Dosisaanpassingen en onderbrekingen voor cytopenieën zijn afhankelijk van de remissiestatus. Dosisaanpassingen van venetoclax voor bijwerkingen worden gegeven in tabel 6.

Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen bij AML

| Bijwerking | Voorval | Dosisaanpassing |
|--|--|---|
| Hematologische bijwerkingen | | |
| Neutropenie graad 4 (ANC < 500 /microliter) met of zonder koorts of infectie; of trombocytopenie graad 4 (aantal bloedplaatjes $< 25 \times 10^3$ /microliter) | Treedt op voordat remissie wordt bereikt ^a | In de meeste gevallen is het niet nodig om venetoclax in combinatie met azacitidine of decitabine te onderbreken wegens cytopenieën voordat remissie wordt bereikt. |
| | Eerste voorval na het bereiken van remissie met een duur van ten minste 7 dagen | Stel de volgende cyclus venetoclax in combinatie met azacitidine of decitabine uit en controleer de bloedwaarden. Dien granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) toe voor neutropenie als dit klinisch geïndiceerd is. Hervat de behandeling met venetoclax in dezelfde dosering in combinatie met azacitidine of decitabine wanneer neutropenie is afgenomen naar graad 1 of 2. |
| | Volgende voorvallen in cycli na het bereiken van remissie met een duur van 7 dagen of langer | Stel de volgende cyclus venetoclax in combinatie met azacitidine of decitabine uit en controleer de bloedwaarden. Dien G-CSF toe voor neutropenie als dit klinisch geïndiceerd is. Hervat de behandeling met venetoclax in dezelfde dosering in combinatie met azacitidine of decitabine wanneer neutropenie is afgenomen naar graad 1 of 2 en verkort de duur van venetoclax met 7 dagen tijdens elk van de volgende cycli, bijvoorbeeld 21 dagen in plaats van 28 dagen. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van azacitidine voor meer informatie. |
| Niet-hematologische bijwerkingen | | |
| Niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of 4 | Elk voorval | Onderbreek venetoclax indien geen herstel optreedt met ondersteunende zorg. Hervat de behandeling met venetoclax in dezelfde dosering wanneer afgenomen naar graad 1 of baseline. |

| Bijwerking | Voorval | Dosisaanpassing |
|---|---------|-----------------|
| *Overweeg beoordeling van het beenmerg. | | |

Dosisaanpassingen voor gebruik met CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van venetoclax met krachtige of matige CYP3A-remmers verhoogt de blootstelling (d.w.z. C_{max} en AUC) aan venetoclax en kan bij de start en tijdens de dosisopbouwfase de kans op TLS en andere toxiciteiten verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met CLL is gelijktijdig gebruik van venetoclax met krachtige CYP3A-remmers gecontra-indiceerd bij de start en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Volg bij alle patiënten, wanneer gebruik van een CYP3A-remmer nodig is, de aanbevelingen voor geneesmiddeleninteracties die zijn samengevat in tabel 7. Deze patiënten moeten nauwlettender op tekenen van toxiciteit worden gemonitord en het kan nodig zijn de dosis verder aan te passen. De dosis venetoclax die vóór instelling van de CYP3A-remmer werd gebruikt, moet 2 tot 3 dagen na stopzetting van de remmer worden hervat (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Tabel 7: Handeling bij mogelijke venetoclax-interacties met CYP3A-remmers

| Remmer | Fase | CLL | AML |
|--|--|---|---|
| Sterke CYP3A-remmer | Start en dosisopbouwfase | Gecontra-indiceerd | Dag 1 – 10 mg Dag 2 – 20 mg Dag 3 – 50 mg Dag 4 – 100 mg of minder |
| | Stabiele dagelijkse dosis (na dosisopbouwfase) | Verlaag de dosis venetoclax naar 100 mg of minder (of met minimaal 75% als al aanpassingen zijn gedaan om andere redenen) | |
| Matige CYP3A-remmer^a | Alle | Verlaag de dosis venetoclax met minimaal 50% | |

^aVermijd bij patiënten met CLL gelijktijdig gebruik van venetoclax met matige CYP3A-remmers bij de start en tijdens de dosisopbouwfase. Overweeg alternatieve geneesmiddelen of verlaag de dosis venetoclax zoals beschreven in deze tabel.

Vergeeten dosis

Als een patiënt een dosis venetoclax mist binnen 8 uur na het moment waarop deze meestal wordt ingenomen, moet de patiënt de gemiste dosis diezelfde dag nog zo snel mogelijk innemen. Als er meer dan 8 uur is verstreken, mag de patiënt de gemiste dosis niet meer innemen en moet de patiënt op de volgende dag het gebruikelijke doseringsschema hervatten.

Als een patiënt na toediening braakt, moet die dag geen aanvullende dosis worden gebruikt. De volgende voorgeschreven dosis moet de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Speciale populaties

Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) is geen specifieke dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.1).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie ($CrCl < 80$ ml/min) kan intensievere profylaxe en monitoring nodig zijn om bij de start en tijdens de dosisopbouwfase de kans op TLS te verminderen (zie "Preventie van tumorlysisyndroom (TLS)" hierboven). Venetoclax mag aan patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie alleen worden toegediend ($CrCl \geq 15$ ml/min en < 30 ml/min) als het voordeel opweegt tegen het risico; patiënten moeten gezien de verhoogde kans op TLS nauwlettend op tekenen van toxiciteit worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ en $< 90 \text{ ml/min}$) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie. Patiënten met een matige leverinsufficiëntie moeten bij instelling en tijdens de dosisopbouwfase nauwlettender op tekenen van toxiciteit worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Een dosisverlaging van minimaal 50% gedurende de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten nauwlettend op tekenen van toxiciteit worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van venetoclax bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten van Venclyxto zijn voor oraal gebruik. Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel met water dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen. De tabletten moeten bij een maaltijd worden ingenomen om het risico van een gebrek aan werkzaamheid te voorkomen (zie rubriek 5.2). De tabletten mogen niet worden gekauwd, verpulverd of gebroken voor het doorslikken.

Tijdens de dosisopbouwfase moet venetoclax ten behoeve van laboratoriummonitoring 's ochtends worden ingenomen.

Het nuttigen van grapefruitproducten, (bittere) Sevilla-sinaasappelen en stervrucht (carambola) moet tijdens behandeling met venetoclax worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij patiënten met CLL: gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A-remmers bij de start en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Bij alle patiënten: gelijktijdig gebruik van preparaten met sint-janskruid (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom, waaronder fatale gebeurtenissen en nierfalen waarvoor dialyse nodig is, is opgetreden bij patiënten bij behandeling met venetoclax (zie rubriek 4.8).

Venetoclax kan een snelle afname van de tumormassa veroorzaken, waardoor bij de start en tijdens de dosisopbouwfase een risico bestaat op het ontstaan van TLS. Veranderingen in elektrolyten die duiden op TLS, kunnen al 6 tot 8 uur na de eerste dosis venetoclax en na elke dosisverhoging optreden en moeten direct worden behandeld. Tijdens post-marketingonderzoek is TLS, waaronder fatale voorvallen, gemeld na een enkelvoudige dosis van 20 mg venetoclax. Om het risico op TLS te verlagen dient de in rubriek 4.2 beschreven informatie, onder meer betreffende risicobeoordeling, profylactische maatregelen, dosisopbouw- en aanpassingsschema en controle via laboratoriumbeoordelingen en geneesmiddelinteracties, te worden opgevolgd.

Het risico op TLS blijft steeds aanwezig en is afhankelijk van meerdere factoren, inclusief comorbiditeiten (in het bijzonder een verminderde nierfunctie), tumorlast en splenomegalie bij CLL.

Alle patiënten moeten worden beoordeeld op hun risico voor het krijgen van TLS en moeten hiervoor passende profylaxe krijgen, waaronder hydratatie en antihyperurikemische middelen. De bloedchemie moet worden gemonitord en afwijkingen moeten direct worden gecorrigeerd. Naarmate het algehele risico toeneemt, moeten intensievere maatregelen (intraveneuze hydratatie, frequente monitoring, ziekenhuisopname) worden toegepast. De behandeling moet zo nodig worden onderbroken; bij het herstarten van de behandeling met venetoclax dienen de richtlijnen voor dosisaanpassing te worden gevolgd (zie tabel 4 en tabel 5). De instructies voor “Preventie van tumorlyssyndroom (TLS)” moeten worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel met krachtige of matige CYP3A-remmers verhoogt de blootstelling aan venetoclax en kan bij de start en tijdens de dosisopbouwfase de kans op TLS verhogen (zie rubriek 4.2 en 4.3). Ook remmers van P-gp of BCRP kunnen de blootstelling aan venetoclax verhogen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie en infecties

Neutropenie graad 3 of 4 is gemeld bij patiënten met CLL die zijn behandeld met venetoclax in combinatiestudies met rituximab of obinutuzumab en in monotherapiestudies (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met AML komt neutropenie graad 3 of 4 vóór aanvang van de behandeling vaak voor. Het aantal neutrofielen kan verergeren bij gebruik van venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel. Neutropenie kan terugkomen bij volgende behandelcycli.

Tijdens de gehele behandelingsperiode moeten volledige bloedtellingen worden uitgevoerd. Voor patiënten met ernstige neutropenie wordt aanbevolen de toediening te onderbreken of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Ernstige infecties, waaronder gevallen van sepsis met fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van infectie. Vermoedelijke infecties moeten onmiddellijk worden behandeld met onder andere antimicrobiële middelen, onderbreking of verlaging van de dosering en het gebruik van groeifactoren (bijvoorbeeld G-CSF) (zie rubriek 4.2).

Immunisatie

De veiligheid en werkzaamheid van immunisatie met levende verzwakte vaccins tijdens of na therapie met venetoclax zijn niet onderzocht. Levende vaccins mogen tijdens behandeling en daarna niet worden toegediend tot de B-cellen zich hebben hersteld.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren kan leiden tot een verlaagde blootstelling aan venetoclax en daarmee tot een risico op verminderde werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik met een sterke of matige CYP3A4-inductor moet worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens gebruik van venetoclax een zeer effectieve methode van anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Venetoclax wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Middelen die de plasmaconcentraties van venetoclax kunnen wijzigen

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 400 mg ketoconazol, een krachtige CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmer, gedurende 7 dagen bij 11 patiënten verhoogde de C_{max} van venetoclax met een factor 2,3 en de AUC met een factor 6,4. Gelijktijdige toediening van eenmaal per dag 50 mg ritonavir, een krachtige CYP3A en P-gp remmer, gedurende 14 dagen met 6 gezonde vrijwilligers verhoogde de C_{max} van venetoclax met een factor 2,4 en de AUC met een factor 7,9. Vergeleken met het toedienen van alleen 400 mg venetoclax leidde gelijktijdige toediening van 300 mg posaconazol, een sterke CYP3A- en P-gp-remmer, samen met 50 mg en 100 mg venetoclax gedurende 7 dagen bij 12 patiënten tot een verhoging van de C_{max} van venetoclax met respectievelijk een factor 1,6 en een factor 1,9 en een verhoging van de AUC met respectievelijk een factor 1,9 en een factor 2,4. Gelijktijdige toediening van venetoclax met andere sterke CYP3A4-remmers is voorspellend voor een toename van de AUC van venetoclax met gemiddeld een factor 5,8 tot 7,8.

Bij patiënten bij wie gelijktijdig gebruik nodig is van venetoclax met krachtige CYP3A-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, ritonavir) of matige CYP3A-remmers (bijvoorbeeld ciprofloxacine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, verapamil), moet venetoclax worden toegediend volgens tabel 7. Patiënten moeten nauwlettender op tekenen van toxiciteit worden gemonitord en het kan nodig zijn de dosis verder aan te passen. De dosis venetoclax die vóór de start van de CYP3A-remmer werd gebruikt, moet 2 tot 3 dagen na stopzetting van de remmer worden hervat (zie rubriek 4.2).

Het nuttigen van grapefruitproducten, (bittere) Sevilla-sinaasappelen en stervrucht (carambola) moet tijdens behandeling met venetoclax worden vermeden omdat ze remmers van CYP3A bevatten.

P-gp en BCRP remmers

Venetoclax is een substraat voor P-gp en BCRP. Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis 600 mg rifampicine, een P-gp-remmer, bij 11 gezonde proefpersonen verhoogde de C_{max} van venetoclax met 106% en de AUC met 78%. Gelijktijdig gebruik van venetoclax en P-gp en BCRP remmers bij de start en tijdens de dosisopbouwfase moet worden vermeden, patiënten moeten nauwlettender op tekenen van toxiciteit worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine, een krachtige CYP3A-inductor, gedurende 13 dagen bij 10 gezonde proefpersonen verlaagde de C_{max} van venetoclax met 42% en de AUC met 71%. Gelijktijdig gebruik van venetoclax met krachtige CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) of matige CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) moet worden vermeden. Alternatieve behandelingen met een lagere CYP3A-inductie moeten worden overwogen. Preparaten die sint-janskruid bevatten, zijn tijdens behandeling met venetoclax gecontra-indiceerd omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn (zie rubriek 4.3).

Azitromycine

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek bij 12 gezonde proefpersonen, leidde de gelijktijdige toediening van 500 mg azitromycine op de eerste dag, gevolgd door 250 mg azitromycine per dag gedurende 4 dagen tot een verlaging van de C_{max} van venetoclax met 25% en AUC met 35%. Een doseringswijziging is niet nodig tijdens kortdurig gebruik van azitromycine met gelijktijdige toediening van venetoclax.

Middelen die het maagzuur verminderen

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse wordt geoordeeld dat maagzuurverlagende middelen (bijvoorbeeld protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten, antacida) geen invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van venetoclax.

Galzuurbindend hars

Gelijktijdige toediening van galzuurbindend hars met venetoclax wordt niet aanbevolen, omdat het de absorptie van venetoclax kan reduceren. Als een galzuurbindend hars gelijktijdig met venetoclax moet worden toegepast, moet de SmPC voor de galzuurbindende hars worden gevolgd om het risico op een interactie te verminderen en venetoclax moet minstens 4-6 uur na de bindende hars worden toegediend.

Middelen waarvan de plasmaconcentratie door venetoclax kan worden beïnvloed

Warfarine

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek bij drie gezonde vrijwilligers leidde de toediening van een eenmalige dosis 400 mg venetoclax met 5 mg warfarine tot een toename van 18% tot 28% van de C_{\max} en AUC van R-warfarine en S-warfarine. Omdat venetoclax niet tot de steady state was getitreerd, wordt aanbevolen de internationale genormaliseerde ratio (INR) nauwlettend te controleren bij patiënten die warfarine krijgen.

Substraten van P-gp, BCRP en OATP1B1

Venetoclax is een P-gp-, BCRP- en OATP1B1-remmer *in vitro*. In een geneesmiddeleninteractieonderzoek, leidde de toediening van een eenmalig dosis van 100 mg venetoclax met 0,5 mg digoxine, een P-gp substraat, tot een toename van 35% digoxine C_{\max} en een 9% toename van digoxine AUC. Gelijktijdige toediening van P-gp- of BCRP-substraten met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld digoxine, dabigatran, everolimus en sirolimus) met venetoclax moet worden vermeden.

Als een P-gp- of BCRP-substraat met een smalle therapeutische index moet worden gebruikt, moet dit voorzichtig gebeuren. Voor een oraal toegediend P-gp- of BCRP-substraat dat gevoelig is voor remming in het gastro-intestinale kanaal (bijvoorbeeld dabigatran etexilaat), dient de toediening zo veel mogelijk gescheiden van venetoclax te gebeuren om een mogelijke interactie te minimaliseren.

Als een statine (een OATP-substraat) gelijktijdig met venetoclax wordt gebruikt, wordt aanbevolen om nauwlettend statine-gerelateerde toxiciteit te monitoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen moeten tijdens gebruik van venetoclax en tot minstens 30 dagen na afloop van de behandeling zwangerschap vermijden. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, tijdens gebruik van venetoclax en tot 30 dagen na het stoppen van de behandeling zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Op dit moment is het niet bekend of venetoclax de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, daar een barrièremethode aan toe te voegen.

Zwangerschap

Op basis van embryo-foetaal toxiciteitsonderzoek bij dieren (zie rubriek 5.3) wordt geoordeeld dat venetoclax de foetus kan beschadigen als het aan zwangere vrouwen wordt toegediend.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde gegevens over het gebruik van venetoclax bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Venetoclax wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en niet zeer effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of venetoclax/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor het borstgevoede kind kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met venetoclax.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van venetoclax op de vruchtbaarheid. Op basis van testiculaire toxiciteit bij honden met klinisch relevante blootstellingen wordt geoordeeld dat de mannelijke

fertiliteit bij behandeling met venetoclax verminderd kan zijn (zie rubriek 5.3). Advies over het opslaan van sperma voor aanvang van de behandeling, kan bij sommige mannelijke patiënten worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Venetoclax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten die venetoclax gebruikten, zijn vermoeidheid en duizeligheid gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid van een patiënt en zijn/haar vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Chronische lymfatische leukemie

Het algehele veiligheidsprofiel van Venclyxto is gebaseerd op gegevens van 758 patiënten met CLL behandeld in klinische studies met venetoclax in combinatie met obinutuzumab of rituximab of als monotherapie. De veiligheidsanalyse is gedaan bij patiënten uit twee fase 3-studies (CLL14 en MURANO), twee fase 2-studies (M13-982 en M14-032) en één fase 1-studie (M12-175). CLL14 was een gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin 212 patiënten met eerder onbehandelde CLL en comorbiditeiten venetoclax in combinatie met obinutuzumab ontvingen. MURANO was een gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin 194 patiënten die eerder voor CLL waren behandeld, venetoclax ontvingen in combinatie met rituximab. In de fase 2- en fase 1-studies werden 352 CLL-patiënten behandeld met venetoclax monotherapie. Deze patiënten waren al eerder behandeld voor CLL, waaronder 212 patiënten met een 17p-deletie en 146 patiënten bij wie behandeling met een B-celreceptorremmer faalde (zie rubriek 5.1).

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van elke graad bij patiënten die venetoclax kregen in de combinatiestudies met obinutuzumab of rituximab, waren neutropenie, diarree en infectie van de bovenste luchtwegen. In de monotherapiestudies waren de vaakst voorkomende bijwerkingen neutropenie/verminderd aantal neutrofielen, diarree, misselijkheid, bloedarmoede, vermoeidheid en infectie van de bovenste luchtwegen.

De meest gemelde ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) bij patiënten die venetoclax in combinatie met obinutuzumab of rituximab kregen, waren pneumonie, sepsis, febriële neutropenie en TLS. In de monotherapiestudies waren de meest gemelde ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) pneumonie en febriële neutropenie.

Acute myeloïde leukemie

Het algehele veiligheidsprofiel van Venclyxto is gebaseerd op gegevens van 314 patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die in klinische onderzoeken werden behandeld met venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel (azacitidine of decitabine) (VIALE-A fase 3 gerandomiseerd en M14-358 fase 1 niet gerandomiseerd).

In de VIALE-A-studie waren de vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van elke graad bij patiënten die venetoclax in combinatie met azacitidine kregen trombocytopenie, neutropenie, febriële neutropenie, misselijkheid, diarree, braken, anemie, vermoeidheid, pneumonie, hypokaliëmie en verminderde eetlust.

De meest gemelde ernstige bijwerkingen ($\geq 5\%$) bij patiënten die venetoclax in combinatie met azacitidine kregen, waren febriële neutropenie, pneumonie, sepsis en bloeding. In de M14-358-studie waren de vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van elke graad bij patiënten die venetoclax in combinatie met decitabine kregen trombocytopenie, febriële neutropenie, misselijkheid, bloeding, pneumonie, diarree, vermoeidheid, duizeligheid/syncope, braken, neutropenie, hypotensie, hypokaliëmie, verminderde eetlust, hoofdpijn, buikpijn en anemie. De meest gemelde ernstige bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren febriële neutropenie, pneumonie, bacteriëmie en sepsis.

Het sterftcijfer na 30 dagen in de VIALE-A-studie was 7,4% (21/283) met venetoclax in combinatie met azacitidine en 6,3% (9/144) in de arm placebo met azacitidine.

Het sterftcijfer na 30 dagen in de M14-358-studie met venetoclax in combinatie met decitabine was 6,5% (2/31).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen worden hierna genoemd per MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Chronische lymfatische leukemie

De frequenties van de bijwerkingen die zijn gemeld met Venclxyto, hetzij in combinatie met obinutuzumab of rituximab hetzij als monotherapie, bij patiënten met CLL zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten met CLL die met venetoclax werden behandeld

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Alle graden ^a | Graad $\geq 3^a$ |
|---|------------|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Pneumonie Bovensteluchtweginfectie | |
| | Vaak | Sepsis Urinesweginfectie | Sepsis Pneumonie Urinesweginfectie Bovensteluchtweginfectie |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Neutropenie Bloedarmoede Lymfopenie | Neutropenie Bloedarmoede |
| | Vaak | Febriële neutropenie | Febriële neutropenie Lymfopenie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zeer vaak | Hyperkaliëmie Hyperfosfatemie Hypocalciëmie | |
| | Vaak | Tumorlysisyndroom Hyperurikemie | Tumorlysisyndroom Hyperkaliëmie Hyperfosfatemie Hypocalciëmie Hyperurikemie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak | Diarree Braken Misselijkheid Constipatie | |
| | Vaak | | Diarree Braken Misselijkheid |
| | Soms | | Constipatie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | Zeer vaak | Vermoeidheid | |
| | Vaak | | Vermoeidheid |
| Onderzoeken | Vaak | Verhoogd bloedcreatinine | |
| | Soms | | Verhoogd bloedcreatinine |

^aAlleen de hoogste frequentie die in de studies is waargenomen, wordt vermeld (gebaseerd op de CLL14-, MURANO-, M13-982-, M14-032- en M12-175-studies).

Acute myeloïde leukemie

De frequenties van de bijwerkingen die zijn gemeld bij Venclyxto in combinatie met een hypomethylerend middel bij patiënten met AML zijn samengevat in tabel 9.

Tabel 9: Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten met AML die met venetoclax werden behandeld

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Alle graden^a | Graad $\geq 3^a$ |
|--|-------------------|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Pneumonie ^b Sepsis ^b Urinerweginfectie | Pneumonie ^b Sepsis ^b |
| | Vaak | | Urinerweginfectie |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Neutropenie ^b Febriële neutropenie Anemie ^b Trombocytopenie ^b | Neutropenie ^b Febriële neutropenie Anemie ^b Trombocytopenie ^b |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zeer vaak | Hypokaliëmie Verminderde eetlust | Hypokaliëmie |
| | Vaak | Tumorlysisyndroom | Verminderde eetlust |
| | Soms | | Tumorlysisyndroom |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Duizeligheid/syncope ^b Hoofdpijn | |
| | Vaak | | Duizeligheid/syncope ^b |
| | Soms | | Hoofdpijn |
| Bloedvataandoeningen | Zeer vaak | Hypotensie Bloeding ^b | Bloeding ^b |
| | Vaak | | Hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer vaak | Dyspneu | |
| | Vaak | | Dyspneu |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak | Misselijkheid Diarree Braken Stomatitis Buikpijn | |
| | Vaak | | Misselijkheid Diarree Braken |
| | Soms | | Stomatitis |
| Lever- en galaandoeningen | Vaak | Cholecystitis/cholelithiase ^b | Cholecystitis/cholelithiase ^b |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Zeer vaak | Artralgie | |

| | | | |
|--|-----------|--|--|
| | Soms | | Artralgie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak | Vermoeidheid Asthenie | |
| | Vaak | | Vermoeidheid Asthenie |
| Onderzoeken | Zeer vaak | Gewichtsafname Verhoogd bilirubine in het bloed | |
| | Vaak | | Gewichtsafname Verhoogd bilirubine in het bloed |
| <p>^aAlleen de hoogste frequentie die in de studies is waargenomen, wordt vermeld (gebaseerd op de VIALE-A- en M14-studies).</p> <p>^bOmvat meerdere termen voor bijwerkingen.</p> | | | |

Stoppen en dosisverlagingen wegens bijwerkingen

Chronische lymfatische leukemie

Stopzetting vanwege bijwerkingen kwam voor bij 16% van de patiënten die werden behandeld met venetoclax in combinatie met obinutuzumab of rituximab in respectievelijk de CLL14- en MURANO-studies. In de monotherapiestudies met venetoclax stopte 11% van de patiënten omwille van bijwerkingen.

Een dosisverlaging vanwege bijwerkingen kwam voor bij 21% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie van venetoclax en obinutuzumab in de CLL14-studie, bij 15% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie van venetoclax en rituximab in de MURANO-studie en bij 14% van de patiënten die met venetoclax werden behandeld in de monotherapiestudies.

Dosisonderbrekingen als gevolg van bijwerkingen kwamen voor bij 74% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie van venetoclax en obinutuzumab in de CLL14-studie en bij 71% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie van venetoclax en rituximab in de MURANO-studie; de vaakst voorkomende bijwerking die tot een onderbreking van de dosering leidde was neutropenie (respectievelijk 41% en 43% in de CLL14- en MURANO-studies). In de monotherapiestudies met venetoclax kwam bij 40% van de patiënten een onderbreking van de behandeling voor vanwege bijwerkingen; de vaakst voorkomende bijwerking die tot een onderbreking van de dosering leidde was neutropenie (5%).

Acute myeloïde leukemie

In de VIALE-A-studie werd het gebruik van venetoclax in verband met bijwerkingen beëindigd bij 24% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie venetoclax en azacitidine. Dosisverlagingen van venetoclax wegens bijwerkingen kwamen voor bij 2% van de patiënten. Dosisonderbrekingen van venetoclax wegens bijwerkingen kwamen voor bij 72% van de patiënten. Onder de patiënten die beenmergklaring van leukemie bereikten, werd bij 53% de behandeling onderbroken wegens ANC < 500/microliter. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisonderbreking (> 10%) van venetoclax waren febriele neutropenie, neutropenie, pneumonie en trombocytopenie.

In de M14-358-studie kwam het beëindigen van de behandeling wegens bijwerkingen voor bij 26% van de patiënten die werden behandeld met de combinatie venetoclax en decitabine. Dosisverlagingen wegens bijwerkingen kwamen voor bij 6% van de patiënten. Onderbreking van de behandeling kwam voor bij 65% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot onderbreking van behandeling ($\geq 5\%$) met venetoclax waren febriele neutropenie, neutropenie/verlaagde neutrofielentelling, pneumonie, verlaagde plaatjestelling, en verlaagde wittebloedceltelling.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tumorlysisyndroom

Tumorlysisyndroom is een belangrijk geïdentificeerd risico bij aanvang van de behandeling met venetoclax.

Chronische lymfatische leukemie

In de eerste fase 1 dose-findingonderzoeken, die een kortere (2 tot 3 weken) titratiefase en een hogere startdosis hadden, was de incidentie van TLS 13% (10/77; 5 laboratorium-TLS; 5 klinische TLS), waaronder 2 fatale gebeurtenissen en 3 gebeurtenissen met acuut nierfalen, van wie 1 gedialyseerd moest worden.

Het risico op TLS nam af na aanpassing van het doseerschema en instelling van profylactische en monitoringmaatregelen. In klinische studies met venetoclax werden patiënten met een meetbare lymfeklier ≥ 10 cm of die met zowel een $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ als een meetbare lymfeklier ≥ 5 cm opgenomen in het ziekenhuis om intensievere hydratatie en monitoring gedurende de eerste dag van toediening van 20 mg en 50 mg tijdens de dosisopbouwfase mogelijk te maken (zie rubriek 4.2).

Bij 168 patiënten met CLL die begonnen met een dagelijkse dosis van 20 mg welke gedurende 5 weken werd verhoogd naar een dagelijkse dosis van 400 mg in de studies M13-982 en M14-032, was de frequentie van TLS 2%. Alle gebeurtenissen waren laboratorium-TLS (laboratoriumafwijkingen die aan ≥ 2 van de volgende criteria binnen 24 uur na elkaar voldeden: kalium > 6 mmol/l, urinezuur > 476 $\mu\text{mol/l}$, calcium $< 1,75$ mmol/l of fosfor $> 1,5$ mmol/l, of waren als TLS-gebeurtenissen gemeld) en traden op bij patiënten met (een) lymfeklier(en) ≥ 5 cm of $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. Bij deze patiënten werd geen TLS met klinische consequenties zoals acuut nierfalen, hartritme stoornissen of plotse dood en/of toevallen waargenomen. Alle patiënten hadden een $CrCl \geq 50$ ml/min.

In de open-label, gerandomiseerde fase 3-studie (MURANO) was de incidentie van TLS 3% (6/194) bij patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab. Nadat 77/389 patiënten in de studie waren geïnccludeerd, werd het protocol aangepast waarbij de huidige TLS-profylaxe en monitoringmaatregelen werden opgenomen die worden beschreven onder 'Dosering' (zie rubriek 4.2). Alle gebeurtenissen van TLS traden op tijdens de venetoclax dosisopbouwfase en verdwenen binnen twee dagen. Alle zes patiënten voltooiden de dosisopbouw en bereikten de aanbevolen dagelijkse dosering van 400 mg venetoclax. Er werd geen klinische TLS waargenomen bij patiënten die het huidige 5-weekse dosisopbouwschema en de TLS-profylaxe en monitoringmaatregelen volgden (zie rubriek 4.2). De percentages laboratoriumafwijkingen \geq graad 3 die relevant zijn voor TLS, waren hyperkaliëmie met 1%, hyperfosfatemie met 1% en hyperurikemie met 1%.

In de open-label, gerandomiseerde fase 3-studie (CLL14) was de incidentie van TLS 1,4% (3/212) bij patiënten die werden behandeld met venetoclax + obinutuzumab. Alle drie de TLS-gebeurtenissen verdwenen en leidden niet tot terugtrekking uit de studie. De toediening van obinutuzumab werd in twee gevallen uitgesteld als reactie op de TLS-gebeurtenissen.

Tijdens post-marketingonderzoek is TLS, inclusief fatale voorvallen, gemeld na een enkelvoudige dosis van 20 mg venetoclax (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Acute myeloïde leukemie

In de gerandomiseerde fase 3-studie (VIALE-A) met venetoclax in combinatie met azacitidine was de incidentie van TLS 1,1% (3/283, 1 klinische TLS). In de studie moest de wittebloedceltelling zijn afgenomen tot $< 25 \times 10^9/l$ voordat werd gestart met venetoclax en was een dosisopbouwschema nodig naast standaard profylaxe en controlemaatregelen (zie rubriek 4.2). Alle gevallen van TLS deden zich voor tijdens de dosisopbouw.

In de M14-358-studie werden geen TLS-gebeurtenissen op basis van laboratoriumwaarden of klinische TLS gemeld bij venetoclax in combinatie met decitabine.

Neutropenie en infecties

Neutropenie is een geïdentificeerd risico bij behandeling met Venclxyto.

Chronische lymfatische leukemie

In de CLL14-studie werd neutropenie (alle graden) gemeld bij 58% van de patiënten in de venetoclax + obinutuzumab-arm; bij 41% van de patiënten behandeld met venetoclax + obinutuzumab werd de dosering onderbroken en 2% van de patiënten stopte met venetoclax vanwege neutropenie. Graad 3 neutropenie werd gemeld bij 25% van de patiënten en graad 4 neutropenie bij 28% van de patiënten. De mediane duur van neutropenie graad 3 of 4 was 22 dagen (bereik: 2 tot 363 dagen). Febriele neutropenie werd gemeld bij 6% van de patiënten, graad ≥ 3 infecties bij 19% en ernstige infecties bij 19% van de patiënten. Overlijden als gevolg van infectie trad op bij 1,9% van de patiënten tijdens de behandeling en bij 1,9% van de patiënten na stopzetting van de behandeling.

In de MURANO-studie werd neutropenie (alle graden) gemeld bij 61% van de patiënten in de venetoclax + rituximab-arm. 43% van de patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab, had een onderbreking van de dosering en 3% van de patiënten stopte met venetoclax vanwege neutropenie. Neutropenie graad 3 werd gemeld bij 32% van de patiënten en neutropenie graad 4 bij 26% van de patiënten. De mediane duur van neutropenie graad 3 of 4 was 8 dagen (bereik: 1 tot 712 dagen). Bij de venetoclax+rituximab-behandeling werd febrile neutropenie gemeld bij 4% van de patiënten, graad ≥ 3 infecties bij 18% en ernstige infecties bij 21% van de patiënten.

Acute myeloïde leukemie

In de VIALE-A-studie werd neutropenie graad ≥ 3 gemeld bij 45% van de patiënten. Ook werd het volgende gemeld in respectievelijk de venetoclax + azacitidine-arm versus de placebo + azacitidine-arm: febrile neutropenie 42% versus 19%, infecties graad ≥ 3 64% versus 51% en ernstige infecties 57% versus 44%.

In de M14-358-studie werd neutropenie gemeld bij 35% (alle graden) en 35% (graad 3 of 4) van de patiënten in de venetoclax + decitabine-arm.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor venetoclax. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd en passende ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld. Tijdens de dosisopbouwfase moet de behandeling worden onderbroken en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van TLS (koorts, rillingen, misselijkheid, braken, verwardheid, kortademigheid, toevallen, onregelmatige hartslag, donkere of troebele urine, ongebruikelijke moeheid, spier- of gewrichtspijn, buikpijn en opgezette buik) naast andere toxiciteiten (zie rubriek 4.2). Op basis van het hoge verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding van venetoclax zal dialyse waarschijnlijk niet leiden tot verwijdering van venetoclax.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX52

Werkingsmechanisme

Venetoclax is een krachtige, selectieve remmer van B-celmyeloom (BCL)-2, een anti-apoptotisch eiwit. Overexpressie van BCL-2 is in CLL- en AML-cellen aangetoond, waar het leidt tot overleving van tumorcellen en het is in verband gebracht met resistentie tegen chemotherapeutica. Venetoclax bindt zich direct aan de BH3-bindingsgroeve van BCL-2, waardoor pro-apoptotische eiwitten die het BH3-motief bevatten zoals BIM, worden verdrongen. Hierdoor worden permeabilisatie van de mitochondriale buitenmembraan (MOMP), caspase-activatie en geprogrammeerde celdood in gang gezet. In niet-klinische studies werd er voor venetoclax een cytotoxische activiteit aangetoond in tumorcellen met overexpressie van BCL-2.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van meerdere doses venetoclax tot 1200 mg eenmaal daags op het QTc-interval werd beoordeeld in een open-label, eenarmige studie bij 176 patiënten. Venetoclax had geen effect op het QTc-interval en er was geen relatie tussen blootstelling aan venetoclax en verandering van QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronische lymfatische leukemie

Venetoclax in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van patiënten met eerder onbehandelde CLL – studie BO25323 (CLL14)

Een gerandomiseerde (1:1), multicenter, open-label, fase 3-studie evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + chloorambucil bij patiënten met eerder onbehandelde CLL en comorbiditeiten (totale CIRS [Cumulative Illness Rating Scale]-score >6 of creatinineklaring [CrCl] <70 ml/min). Patiënten in de studie werden beoordeeld op het risico op TLS en kregen hiervoor passende profylaxe voorafgaand aan toediening van obinutuzumab. Alle patiënten ontvingen 100 mg obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door 900 mg toegediend op ofwel dag 1 of dag 2, vervolgens doses van 1000 mg op dag 8 en 15 van cyclus 1 en op dag 1 van elke volgende cyclus, gedurende in totaal 6 cycli. Op dag 22 van cyclus 1 begonnen patiënten in de arm met venetoclax + obinutuzumab met het 5-weekse dosisopbouwschema voor venetoclax, tot en met dag 28 van cyclus 2. Na voltooiing van het dosisopbouwschema zetten patiënten de behandeling met venetoclax 400 mg eenmaal daags voort vanaf dag 1 van cyclus 3 tot de laatste dag van cyclus 12. Elke cyclus duurde 28 dagen. Patiënten gerandomiseerd naar de arm met obinutuzumab + chloorambucil ontvingen 0,5 mg/kg orale chloorambucil op dag 1 en dag 15 van cyclus 1-12. Patiënten werden nog steeds opgevolgd voor ziekteprogressie en algehele overleving (OS) na voltooiing van de therapie.

Ziekte- en demografische kenmerken op baseline waren vergelijkbaar tussen de studiearmen. De mediane leeftijd was 72 jaar (bereik: 41 tot 89 jaar), 89% was blank en 67% was man; 36% en 43% waren respectievelijk Binet-stadium B en C. De mediane CIRS-score was 8,0 (bereik: 0 tot 28) en 58% van de patiënten had CrCl <70 ml/min. Een 17p-deletie werd vastgesteld bij 8% van de patiënten, TP53-mutaties bij 10%, 11q-deletie bij 19% en niet-gemuteerd IgVH bij 57%. De mediane follow-up op het moment van de primaire analyse was 28 maanden (bereik: 0 tot 36 maanden).

Op baseline was het mediane aantal lymfocyten 55×10^9 cellen/l in beide studiearmen. Op dag 15 van cyclus 1 was het mediane aantal afgenomen tot $1,03 \times 10^9$ cellen/l (bereik: 0,2 tot $43,4 \times 10^9$ cellen/l) in de arm met obinutuzumab + chloorambucil en $1,27 \times 10^9$ cellen/l (bereik: 0,2 tot $83,7 \times 10^9$ cellen/l) in de arm met venetoclax + obinutuzumab.

Progressievrije overleving (PFS) werd door onderzoekers beoordeeld aan de hand van de door de International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) bijgewerkte richtlijnen van de National Cancer Institute Working Group (NCI -WG) (2008).

Op het moment van de primaire analyse ('cut off'-datum: 17 augustus 2018) trad bij 14% (30/216) van de patiënten in de arm met venetoclax + obinutuzumab een PFS-gebeurtenis ziekteprogressie of overlijden op, vergeleken met 36% (77/216) in de arm met obinutuzumab + chlorambucil, zoals door onderzoekers beoordeeld (hazardratio [HR]: 0,35 [95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, gestratificeerde log-ranktoets. De mediane PFS werd in geen van beide armen bereikt.

Progressievrije overleving werd ook beoordeeld door een Independent Review Committee (IRC) en kwam overeen met de door de onderzoeker beoordeelde PFS.

Het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (ORR) was 85% (95%-BI: 79,2; 89,2) en 71% (95%-BI: 64,8; 77,2) in respectievelijk de arm met venetoclax + obinutuzumab en de arm met obinutuzumab + chlorambucil ($p = 0,0007$, Cochran-Mantel-Haenszel-test) Het percentage patiënten met door de onderzoeker beoordeelde volledige remissie + volledige remissie met incompleet herstel van het beenmerg (CR + CRi) was 50% en 23% in respectievelijk de arm met venetoclax + obinutuzumab en de arm met obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$; Cochran-Mantel-Haenszel-test).

Minimale restziekte (MRD) aan het eind van de behandeling werd beoordeeld met een allelspecifieke oligonucleotide-polymerasekettingreactie (ASO-PCR)-assay. MRD-negativiteit werd gedefinieerd als minder dan één CLL-cel per 10^4 leukocyten. De MRD-negativiteitspercentages in perifere bloed waren 76% (95%-BI: 69,2; 81,1) in de arm met venetoclax + obinutuzumab, vergeleken met 35% (95%-BI: 28,8; 42,0) in de arm met obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$). Volgens protocol werd MRD in beenmerg alleen beoordeeld bij patiënten met een respons (CR/CRi en partiële remissie [PR]). De MRD-negativiteitspercentages in het beenmerg waren 57% (95%-BI: 50,1; 63,6) in de arm met venetoclax + obinutuzumab en 17% (95%-BI: 12,4; 22,8) in de arm met obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$).

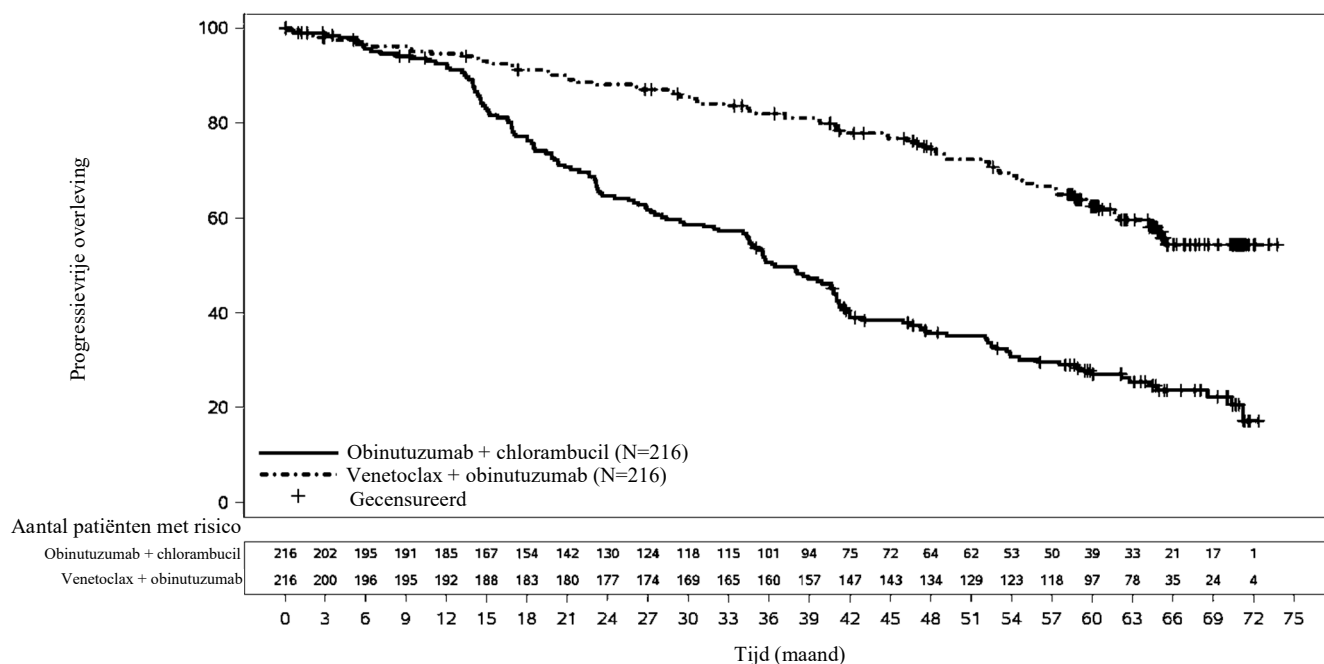
Follow-up na 65 maanden

De werkzaamheid werd beoordeeld na een mediane follow-up van 65 maanden ('cut off'-datum: 8 november 2021). De werkzaamheidsresultaten uit de CLL14 na een mediane follow-up van 65 maanden worden weergegeven in tabel 10. De Kaplan-Meier-curve van door de onderzoeker beoordeelde PFS wordt weergegeven in figuur 1.

Tabel 10: Door de onderzoeker beoordeelde werkzaamheidsresultaten bij CLL14 (follow-up na 65 maanden)

| Eindpunt | Venetoclax + obinutuzumab N = 216 | Obinutuzumab + chlorambucil N = 216 |
|--|--|--|
| Progressievrije overleving | | |
| Aantal gebeurtenissen (%) | 80 (37) | 150 (69) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | NR (64,8; NE) | 36,4 (34,1; 41,0) |
| Hazardratio, gestratificeerd (95%-BI) | 0,35 (0,26; 0,46) | |
| Algehele overleving | | |
| Aantal gebeurtenissen (%) | 40 (19) | 57 (26) |
| Hazardratio, gestratificeerd (95%-BI) | 0,72 (0,48; 1,09) | |
| BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet evalueerbaar; NR = niet bereikt | | |

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving ('intent-to-treat'-populatie) in CLL14 met follow-up van 65 maanden



Het PFS-voordeel bij behandeling met venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil werd waargenomen in alle subgroepen van de onderzochte patiënten, inclusief hoogrisicopatiënten met 17p-deletie en/of TP53-mutatie en/of niet-gemuteerd *IgVH*.

Venetoclax in combinatie met rituximab voor de behandeling van patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad – studie GO28667 (MURANO)

De werkzaamheid en veiligheid van venetoclax + rituximab ten opzichte van bendamustine + rituximab werd beoordeeld bij patiënten die eerder werden behandeld voor CLL in een 1:1 gerandomiseerde, multicenter, open-label fase 3-studie. Patiënten in de venetoclax+rituximab-arm voltooiden het Venclyxto 5-weekse dosisopbouwschema en ontvingen vervolgens 400 mg eenmaal daags gedurende 24 maanden vanaf cyclus 1 dag 1 van rituximab als er geen ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit werd waargenomen. Rituximab werd gestart na het 5-weekse dosisopbouwschema met 375 mg/m² tijdens cyclus 1 en 500 mg/m² tijdens cyclus 2-6. Elke cyclus had een duur van 28 dagen. Patiënten die werden gerandomiseerd voor bendamustine + rituximab kregen bendamustine 70 mg/m² op dag 1 en 2 voor 6 cycli en rituximab zoals hierboven beschreven.

De mediane leeftijd was 65 jaar (bereik: 22 tot 85); 74% was man en 97% was blank. De mediane tijd sinds de diagnose was 6,7 jaar (bereik: 0,3 tot 29,5). Het mediane aantal eerdere behandelingen was 1 (bereik: 1 tot 5) waaronder alkylerende agentia (94%), anti-CD20-antilichamen (77%), B-celreceptorremmers (2%) en voorgaande purineanalogen (81%, inclusief 55% fludarabine + cyclofosfamide + rituximab (FCR)). Op baseline had 47% van de patiënten een of meer lymfeklieren ≥ 5 cm, en 68% had ALC ≥ 25 × 10⁹/l. Een 17p-deletie werd waargenomen bij 27%, TP53-mutaties bij 26%, 11q-deletie bij 37% en niet-gemuteerd *IgVH*-gen bij 68% van de patiënten. De mediane follow-up tijd voor de primaire analyse was 23,8 maanden (bereik: 0,0 tot 37,4 maanden).

Progressievrije overleving werd vastgesteld door de onderzoeker aan de hand van de door de IWCLL bijgewerkte richtlijnen van de NCI-WG(2008).

Op het moment van de primaire analyse ('cut off'-datum 8 mei 2017) trad bij 16% (32/194) van de patiënten in de arm met venetoclax + rituximab een PFS-gebeurtenis op, vergeleken met 58% (114/195) in de arm met bendamustine + rituximab (HR: 0,17 [95%-BI: 0,11; 0,25]; p<0,0001, gestratificeerde log-ranktoets. De PFS-gebeurtenissen omvatten 21 gevallen van ziekteprogressie en 11 gevallen van overlijden in de venetoclax+rituximab-arm en 98 gevallen van ziekteprogressie en 16 gevallen van overlijden in de arm met

bendamustine + rituximab. De mediane PFS werd niet bereikt in de venetoclax+rituximab-arm en was 17,0 maanden (95%-BI: 15,5; 21,6) in de bendamustine+rituximab-arm.

De geschatte PFS na 12 en 24 maanden was respectievelijk 93% (95%-BI: 89,1; 96,4) en 85% (95%-BI: 79,1; 90,6) in de venetoclax+rituximab-arm en 73% (95%-BI: 65,9; 79,1) en 36% (95%-BI: 28,5; 44,0) in de bendamustine+rituximab-arm.

Werkzaamheidsresultaten voor de primaire analyse werden ook beoordeeld door een IRC en toonden een statistisch significante reductie van 81% van het risico op progressie of overlijden van patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab (HR: 0,19 [95%-BI: 0,13;0,28]; p <0,0001).

Het door de onderzoeker beoordeelde ORR voor patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab was 93% (95%-BI: 88,8; 96,4), met een CR + CRi-percentage van 27%, een nodulaire partiële remissie (nPR)-percentage van 3% en een PR-percentage van 63%. Voor patiënten die werden behandeld met bendamustine + rituximab was de ORR 68% (95%-BI: 60,6; 74,2), met een CR+CRi-percentage van 8%, een nPR-percentage van 6% en een PR - percentage van 53%. De mediane responsduur (DOR) werd niet bereikt met een mediane follow-up van ongeveer 23,8 maanden. De door een IRC beoordeelde ORR voor patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab was 92% (95%-BI: 87,6; 95,6), met een CR+CRi-percentage van 8%, een nPR-percentage van 2% en een PR-percentage van 82%. Voor patiënten die werden behandeld met bendamustine + rituximab was de door een IRC beoordeelde ORR 72% (95%-BI: 65,5; 78,5), met een CR+CRi-percentage van 4%, een nPR - percentage van 1% en een PR-percentage van 68%. Het verschil tussen de beoordeling van CR - percentages door een IRC en de onderzoeker werd veroorzaakt door de interpretatie van residuele adenopathie op CT-scans. Achttien patiënten in de venetoclax+rituximab-arm en 3 patiënten in de bendamustine+rituximab-arm hadden negatief beenmerg en lymfeklieren < 2 cm.

MRD aan het eind van de combinatiebehandeling werd beoordeeld met ASO-PCR en/of flowcytometrie. MRD-negativiteit werd gedefinieerd als minder dan één CLL-cel per 10⁴ leukocyten. Het MRD-negativiteitspercentage in het perifere bloed was 62% (95%-BI: 55,2; 69,2) in de venetoclax+rituximab-arm vergeleken met 13% (95%-BI: 8,9; 18,9) in de bendamustine+rituximab-arm. Van degenen met MRD-testresultaten beschikbaar uit het perifere bloed was 72% (121/167) in de venetoclax+rituximab-arm en 20% (26/128) in de bendamustine+rituximab-arm MRD-negatief. Het MRD-negativiteitspercentage in het beenmerg was 16% (95%-BI: 10,7; 21,3) in de venetoclax+rituximab-arm en 1% (95%-BI: 0,1; 3,7) in de bendamustine+rituximab-arm. Van degenen met MRD-testresultaten beschikbaar uit het beenmerg was 77% (30/39) in de venetoclax+rituximab-arm en 7% (2/30) in de bendamustine+rituximab-arm MRD-negatief.

De mediane OS werd in beide behandelgroepen niet bereikt. Overlijden kwam voor bij 8% (15/194) van de patiënten die werden behandeld met venetoclax + rituximab, en 14% (27/195) van de patiënten die werden behandeld met bendamustine + rituximab (hazardratio: 0,48 [95%-BI: 0,25; 0,90]).

Op de 'cut off'-datum was 12% (23/194) van de patiënten in de venetoclax+rituximab-arm en 43% (83/195) van de patiënten in de bendamustine+rituximab-arm met een nieuwe anti - leukemiebehandeling gestart of overleden (gestratificeerde hazardratio: 0,19; [95%-BI: 0,12; 0,31]). De mediane tijd tot een nieuwe anti-leukemiebehandeling of overlijden werd niet bereikt in de venetoclax+rituximab-arm en was 26,4 maanden in de bendamustine+rituximab-arm.

Follow-up na 59 maanden

De werkzaamheid werd beoordeeld na een mediane follow-up na 59 maanden ('cut off'-datum voor gegevens 8 mei 2020). De werkzaamheidsresultaten bij de follow-up na 59 maanden voor MURANO worden weergegeven in tabel 11.

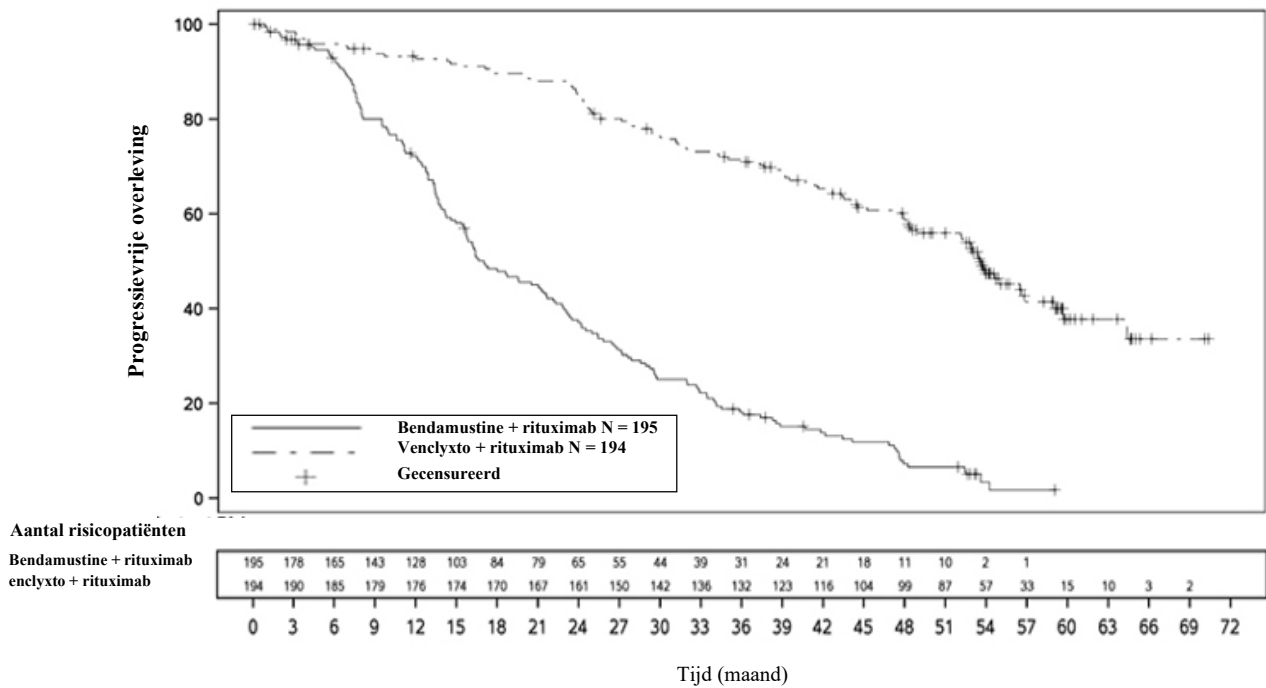
Tabel 11: Door de onderzoeker beoordeelde werkzaamheidsresultaten bij MURANO (follow-up na 59 maanden)

| Eindpunt | Venetoclax + rituximab N = 194 | Bendamustine + rituximab N = 195 |
|--|---|---|
| Progressievrije overleving (PFS) | | |
| Aantal gebeurtenissen (%) ^a | 101 (52) | 167 (86) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 54 (48,4; 57,0) | 17 (15,5; 21,7) |
| Hazardratio, gestratificeerd (95%-BI) | 0,19 (0,15; 0,26) | |
| Algehele overleving | | |
| Aantal gebeurtenissen (%) | 32 (16) | 64 (33) |
| Hazardratio (95%-BI) | 0,40 (0,26; 0,62) | |
| Schatting na 60 maanden % (95%-BI) | 82 (76,4; 87,8) | 62 (54,8; 69,6) |
| Tijd tot de volgende anti-leukemiebehandeling | | |
| Aantal gebeurtenissen (%) ^b | 89 (46) | 149 (76) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 58 (55,1; NE) | 24 (20,7; 29,5) |
| Hazardratio, gestratificeerd (95%-BI) | 0,26 (0,20; 0,35) | |
| MRD-negativiteit^c | | |
| Perifeer bloed bij einde behandeling, n (%) ^d | 83 (64) | NA ^f |
| PFS, schatting na 3 jaar na einde behandeling, % (95%-BI) ^e | 61 (47,3; 75,2) | NA ^f |
| OS, schatting na 3 jaar na einde behandeling, % (95%-BI) ^e | 95 (90,0; 100,0) | NA ^f |
| <p>BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimaal residuele ziekte; NE = niet evalueerbaar; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving; NA = niet van toepassing.</p> <p>^a 87 en 14 gebeurtenissen in de venetoclax+rituximab-arm waren te wijten aan ziekteprogressie en overlijden, vergeleken met respectievelijk 148 en 19 gebeurtenissen in de bendamustine+rituximab-arm.</p> <p>^b 68 en 21 gebeurtenissen in de venetoclax+rituximab-arm waren te wijten aan een door de patiënt gestarte, nieuwe anti-leukemiebehandeling of overlijden, vergeleken met respectievelijk 123 en 26 gebeurtenissen in de bendamustine+rituximab-arm.</p> <p>^c Minimale residuele ziekte werd beoordeeld met allel-specifieke oligonucleotide-polymerasekettingreactie (ASO-PCR) en/of flowcytometrie. De 'cut off' voor een negatieve status was één CLL-cel per 10⁴ leukocyten.</p> <p>^d Bij patiënten die een behandeling met venetoclax hebben voltooid zonder progressie (130 patiënten).</p> <p>^e Bij patiënten die een behandeling met venetoclax hebben voltooid zonder progressie en die MRD-negatief waren (83 patiënten).</p> <p>^f Niet gelijkwaardig aan het bezoek aan het eind van de behandeling in de bendamustine+rituximab-arm.</p> | | |

In totaal voltooiden 130 patiënten in de venetoclax+rituximab-arm de behandeling van 2 jaar met venetoclax zonder progressie. Voor deze patiënten was de geschatte PFS 3 jaar na de behandeling 51% (95%-BI: 40,2; 61,9).

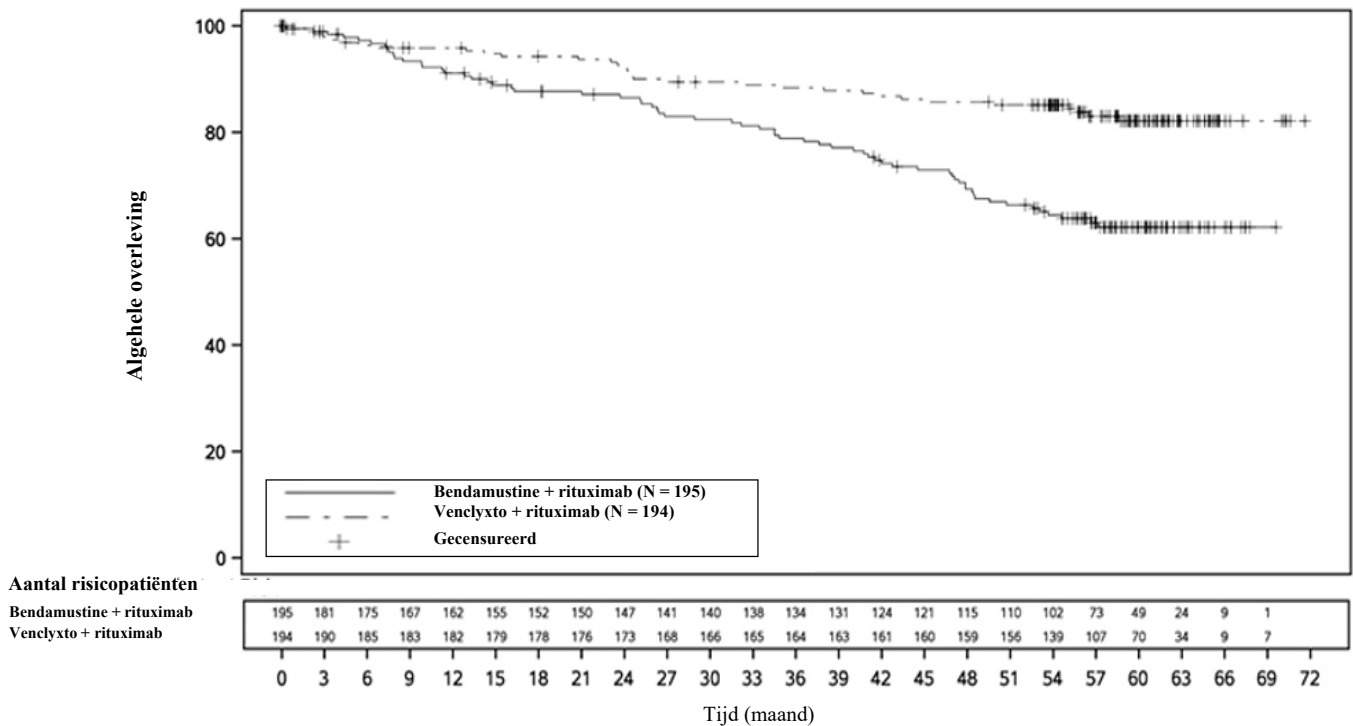
De Kaplan-Meier-curve van de door de onderzoeker beoordeelde PFS wordt weergegeven in figuur 2.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving ('intention to treat'-populatie) in MURANO ('cut off'-datum 8 mei 2020) bij de follow-up na 59 maanden



De Kaplan-Meier-curve van de algehele overleving wordt weergegeven in figuur 3.

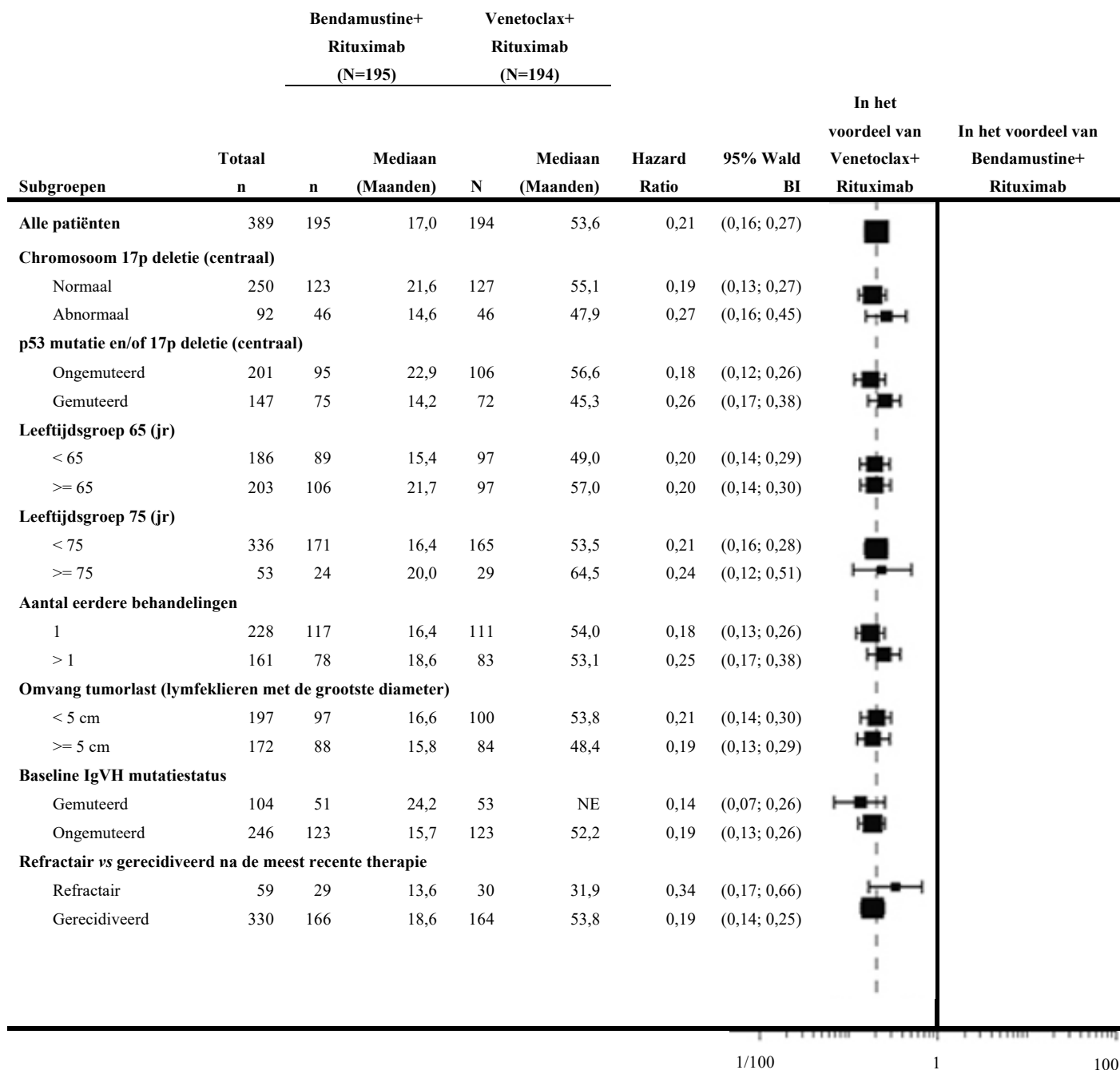
Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de algehele overleving ('intention to treat'-populatie) in MURANO ('cut off'-datum 8 mei 2020) bij de follow-up na 59 maanden



Resultaten van subgroepanalyses

Het waargenomen PFS-voordeel van venetoclax + rituximab vergeleken met bendamustine + rituximab werd consistent waargenomen in alle subgroepen van de onderzochte patiënten, inclusief hoogrisicopatiënten met 17p-deletie/*TP53*-mutatie en/of niet-gemuteerd *IgVH* (figuur 4).

Figuur 4: Forest plot van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving in subgroepen uit MURANO ('cut off'-datum 8 mei 2020) bij de follow-up na 59 maanden



De 17p-deletiestatus werd bepaald op basis van de testresultaten van het centrale laboratorium.
De niet-gestratificeerde hazardratio wordt weergegeven op de x-as met een logaritmische schaal.
NE = niet evalueerbaar.

Venetoclax monotherapie voor de behandeling van patiënten met CLL met een 17p-deletie of *TP53*-mutatie – studie M13-982

De veiligheid en werkzaamheid van venetoclax bij 107 patiënten met eerder behandelde CLL met een 17p-deletie werden beoordeeld in een eenarmige, open-label multicenterstudie (M13-982). Patiënten volgden een dosisopbouwschema van 4 tot 5 weken, te beginnen met 20 mg en toenemend naar 50 mg, 100 mg, 200 mg

en uiteindelijk 400 mg eenmaal daags. Patiënten bleven venetoclax 400 mg eenmaal daags ontvangen totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit werd waargenomen. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik: 37 tot 85 jaar); 65% was man, en 97% was blank. De mediane tijd sinds de diagnose was 6,8 jaar (bereik: 0,1 tot 32 jaar; N = 106). Het mediane aantal eerdere anti-CLL-behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 10 behandelingen); 49,5% met een nucleosideanaloog, 38% met voorgaand rituximab, en 94% met een voorgaande alkylator (inclusief 33% met voorgaand bendamustine). Op baseline had 53% van de patiënten een of meer lymfeklieren ≥ 5 cm, en 51% had ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Van de patiënten was 37% (34/91) fludarabine-refractair, 81% (30/37) bezat het niet-gemuteerde *IgVH*-gen en 72% (60/83) had de *TP53*-mutatie. De mediane tijd op behandeling op het moment van beoordeling was 12 maanden (bereik: 0 tot 22 maanden).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was ORR zoals beoordeeld door een IRC aan de hand van de door de IWCLL bijgewerkte richtlijnen van de NCI-WG (2008). De werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 12. Werkzaamheidsgegevens worden gepresenteerd van 107 patiënten met een 'cut off'-datum voor gegevens op 30 april 2015. Er werden nog eens 51 patiënten worden opgenomen in een uitbreidingscohort ten behoeve van veiligheid. De werkzaamheidsresultaten, vastgesteld door de onderzoeker, wordt gepresenteerd voor 158 patiënten met een 'cut off'-datum na 10 juni 2016. De mediane behandelduur met het middel voor 158 patiënten was 17 maanden (bereik: 0 tot 34 maanden).

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met eerder behandelde CLL met 17p-deletie (studie M13-982)

| Eindpunt | Beoordeling IRC (N = 107) ^a | Beoordeling onderzoeker (N = 158) ^b |
|---|---|---|
| 'Cut off'-datum | 30 april 2015 | 10 juni 2016 |
| ORR, % 95%-BI. | 79 (70,5; 86,6) | 77 (69,9; 83,5) |
| CR + CRi, % | 7 | 18 |
| nPR, % | 3 | 6 |
| PR, % | 69 | 53 |
| DOR, maanden, mediaan (95%-BI) | NR | 27,5 (26,5; NR) |
| PFS, % (95%-BI) Schatting na 12 maanden Schatting na 24 maanden | 72 (61,8; 79,8) NA | 77 (69,1; 82,6) 52 (43;61) |
| PFS, maanden, mediaan (95%-BI) | NR | 27,2 (21,9; NR) |
| TTR, maanden, mediaan (range) | 0,8 (0,1-8,1) | 1,0 (0,5-4,4) |
| ^a Eén patiënt had geen 17p-deletie. ^b Inclusief de 51 extra patiënten uit het uitbreidingscohort ten behoeve van veiligheid BI = betrouwbaarheidsinterval; CR= volledige remissie; CRi = volledige remissie met onvolledig mergherstel; DOR = responsduur; IRC = independent review committee; nPR = nodulaire PR; NA = niet beschikbaar; NR = niet bereikt; ORR = het algehele responspercentage; PFS = progressievrije overleving; PR = partiële remissie; TTR = tijd tot de eerste respons) | | |

Minimale residuele ziekte (MRD) werd beoordeeld met flowcytometrie bij 93 van de 158 patiënten die CR, CRi of PR met beperkte resterende ziekte bereikten bij behandeling met venetoclax. MRD-negativiteit werd gedefinieerd als een resultaat onder 0,0001 (< 1 CLL-cel per 10^4 leukocyten in het monster). Zevenentwintig procent (42/158) van de patiënten was MRD-negatief in het perifere bloed, waaronder 16 patiënten die ook MRD-negatief in het beenmerg waren.

Venetoclax monotherapie voor de behandeling van patiënten met CLL bij wie een B-celreceptorremmer had gefaald – studie M14-032

De werkzaamheid en veiligheid van venetoclax bij patiënten met CLL die eerder waren behandeld met ibrutinib of idelalisib en bij wie deze behandelingen hadden gefaald, werden beoordeeld in een open-label, multicenter, niet-gerandomiseerd fase 2-onderzoek (M14-032). Patiënten kregen venetoclax via een aanbevolen dosisopbouw-schema. Patiënten bleven venetoclax 400 mg eenmaal daags ontvangen totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit werd waargenomen.

Op het moment van ‘cut off’ (26 juli 2017) van gegevens waren 127 patiënten geïncludeerd en met venetoclax behandeld. Daarvan hadden 91 patiënten eerder ibrutinib (Arm A) en 36 eerder idelalisib (Arm B) ontvangen. De mediane leeftijd was 66 jaar (bereik: 28 tot 85 jaar); 70% was man, en 92% was blank. De mediane tijd sinds de diagnose was 8,3 jaar (bereik: 0,3 tot 18,5 jaar; N = 96). Chromosoomafwijkingen waren 11q-deletie (34%, 43/127), 17p-deletie (40%, 50/126), *TP53*-mutatie (38%, 26/68) en niet-gemuteerd *IgVH* (78%, 72/92). Bij aanvang had 41% van de patiënten een of meer lymfeklieren ≥ 5 cm, en 31% had $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. Het mediane aantal eerdere oncologische behandelingen was 4 (bereik: 1 tot 15) bij de met ibrutinib behandelde patiënten en 3 (bereik: 1 tot 11) bij de met idelalisib behandelde patiënten. In zijn algemeenheid had 65% van de patiënten eerder een nucleosideanalogue ontvangen, 86% rituximab, 39% andere monoklonale antilichamen en 72% alkylerende middelen (waaronder 41% bendamustine). Op het moment van beoordeling was de mediane duur van behandeling met venetoclax 14,3 maanden (bereik: 0,1 tot 31,4 maanden).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was ORR volgens de door IWCLL bijgewerkte NCI-WG-richtlijnen. Beoordeling van de respons vond plaats na 8 weken, 24 weken en daarna om de 12 weken.

Tabel 13: Resultaten van de werkzaamheid zoals beoordeeld door de onderzoeker bij patiënten bij wie een B-celreceptorremmer had gefaald (studie M14-032)

| Eindpunt | Arm A: (falend ibrutinib) (N = 91) | Arm B: (falend idelalisib) (N = 36) | Totaal (N = 127) |
|--|--|---|------------------------------------|
| ORR, % 95%-BI. | 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%-BI) Schatting na 12 maanden Schatting na 24 maanden | 75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9) | 80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4) | 77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6) |
| PFS, maanden, mediaan (95%-BI) | 25 (19,2; NR) | NR (16,4; NR) | 25 (19,6; NR) |
| OS, % (95%-BI) Schatting na 12 maanden | 91,0 (82,8; 95,4) | 94,2 (78,6; 98,5) | 92,0 (85,6; 95,6) |
| TTR, maanden, mediaan (range) | 2,5 (1,6-14,9) | 2,5 (1,6-8,1) | 2,5 (1,6-14,9) |
| 17p-deletie en/of <i>TP53</i> -mutatiestatus | | | |
| ORR, % (95%-BI) | | | |
| Ja | (n = 28) 61 (45,4; 74,9) | (n = 7) 58 (27,7; 84,8) | (n = 35) 60 (46,6; 73,0) |
| Nee | (n = 31) 69 (53,4; 81,8) | (n = 17) 71 (48,9; 87,4) | (n = 48) 70 (57,3; 80,1) |
| BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige remissie; CRi = volledige remissie met onvolledig mergherstel; nPR = nodulaire PR; NR = niet bereikt; ORR = algehele respons percentage; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving; PR = partiële remissie; TTR = tijd tot de eerste respons. | | | |

De werkzaamheidsgegevens werden verder beoordeeld door een IRC waarin een gecombineerde ORR van 70% werd aangetoond (Arm A: 70%; Arm B: 69%). Eén patiënt (met falend ibrutinib) bereikte CRi. De ORR voor patiënten met 17p-deletie en/of *TP53*-mutatie was 72% (33/46) (95%-BI: 56,5; 84,0) in Arm A en

67% (8/12) (95%-BI: 34,9; 90,1) in Arm B. Voor patiënten zonder 17p-deletie en/of *TP53*-mutatie, was de ORR 69% (31/45) (95%-BI: 53,4; 81,8) in Arm A en 71% (17/24) (95%-BI: 48,9; 87,4) in Arm B.

De mediane OS en DOR werden niet bereikt met een mediane follow-up van ongeveer 14,3 maanden voor Arm A en 14,7 maanden voor Arm B.

Vijfentwintig procent (32/127) van de patiënten was MRD-negatief in het perifere bloed, inclusief 8 patiënten die ook MRD-negatief waren in het beenmerg.

Acute myeloïde leukemie

Venetoclax werd onderzocht bij volwassen patiënten van 75 jaar of ouder of patiënten met comorbiditeiten die niet in aanmerking komen voor het ontvangen van intensieve inductiechemotherapie gebaseerd op ten minste één van de volgende criteria: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus bij baseline van 2-3, ernstige cardiale of pulmonale comorbiditeit, matige leverinsufficiëntie, creatinineklaring (CrCl) < 45 ml/min, of andere comorbiditeit.

Venetoclax in combinatie met azacitidine voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML - studie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A was een gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, placebogecontroleerd fase-3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van venetoclax in combinatie met azacitidine bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die niet in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie.

Patiënten in VIALE-A voltooiden het dosisopbouwschema van 3 dagen tot een uiteindelijke dosering van 400 mg eenmaal daags tijdens de eerste behandelcyclus van 28 dagen (zie rubriek 4.2) en kregen daarna in de volgende cycli eenmaal daags 400 mg venetoclax oraal. 75 mg/m² azacitidine werd intraveneus of subcutaan toegediend op dag 1-7 van elke cyclus van 28 dagen beginnend op dag 1 van cyclus 1. Tijdens de dosisopbouw kregen patiënten TLS-profylaxe en werden in het ziekenhuis opgenomen voor monitoring. Nadat via beenmergonderzoek remissie was vastgesteld, gedefinieerd als minder dan 5% leukemieblasten met cytopenie graad 4 na behandelcyclus 1, werd venetoclax of placebo onderbroken gedurende maximaal 14 dagen of tot ANC ≥ 500/microliter en plaatjestelling ≥ 50 × 10³/microliter. Bij patiënten met resistente ziekte aan het eind van cyclus 1 werd een beenmergonderzoek gedaan na cyclus 2 of 3 en wanneer klinisch geïndiceerd. Na onderbreking werd azacitidine op dezelfde dag hervat als venetoclax of placebo (zie rubriek 4.2). Dosisverlaging van azacitidine werd geïmplementeerd in het klinisch onderzoek voor het behandelen van hematologische toxiciteit (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van azacitidine). Patiënten bleven behandelingen ontvangen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

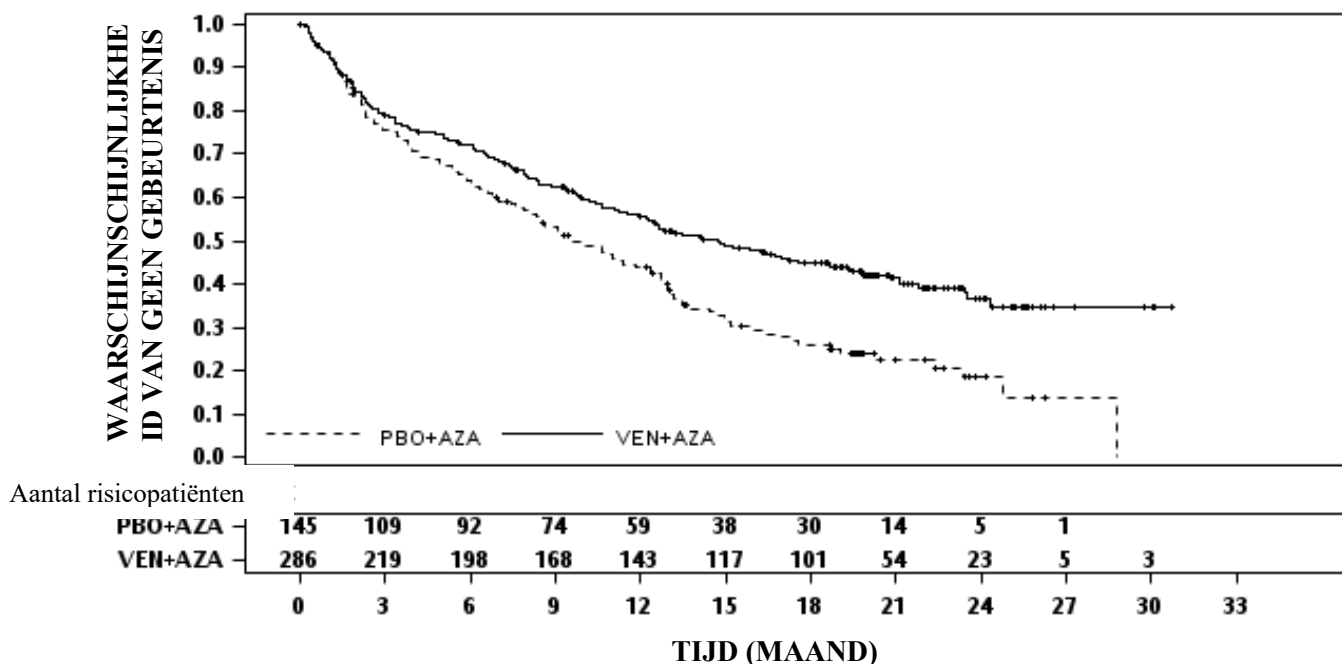
In totaal werden 431 patiënten gerandomiseerd: 286 naar de venetoclax + azacitidine-arm en 145 naar de placebo + azacitidine-arm. Demografische kenmerken en ziektekenmerken bij baseline waren vergelijkbaar in de venetoclax + azacitidine- en de placebo + azacitidine-arm. Over het geheel genomen was de mediane leeftijd 76 jaar (bereik: 49 tot 91 jaar), 76% was blank, 60% was man en ECOG-prestatiestatus bij baseline was 0 of 1 bij 55% van de patiënten, 2 bij 40% van de patiënten en 3 bij 5% van de patiënten. Bij 75% van de patiënten was er sprake van *de novo* AML en bij 25% van secundaire AML. Bij baseline had 29% van de patiënten een blastentelling van het beenmerg van < 30%, 22% van de patiënten had een blastentelling van het beenmerg van ≥ 30% tot < 50% en 49% had ≥ 50%. Intermediair of hoog cytogenetisch risico was aanwezig bij respectievelijk 63% en 37% van de patiënten. De volgende mutaties werden vastgesteld: *TP53*-mutaties bij 21% (52/249), *IDH1*- en/of *IDH2*-mutatie bij 24% (89/372), 9% (34/372) met *IDH1*; 16% (58/372) met *IDH2*, 16% (51/314) met *FLT3* en 18% (44/249) met *NPM1*.

De primaire werkzaamheidseindpunten van de studie waren algehele overleving (OS), gemeten vanaf de datum van randomisatie tot overlijden wegens alle oorzaken en samengesteld CR-percentages (volledige remissie + volledige remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld [CR+CRi]). De totale mediane vervolgtijd op het moment van analyse was 20,5 maanden (bereik: < 0,1 tot 30,7 maanden). Venetoclax + azacitidine liet een verlaging zien van 34% in het risico op overlijden vergeleken met placebo + azacitidine (p < 0,001). De resultaten staan weergegeven in tabel 14.

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten in VIALE-A

| Eindpunt | Venetoclax + azacitidine | Placebo + azacitidine |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Algehele overleving ^a | (n = 286) | (n = 145) |
| Aantal gebeurtenissen n (%) | 161 (56) | 109 (75) |
| Mediane overleving, maanden (95%-BI) | 14,7 (11,9; 18,7) | 9,6 (7,4; 12,7) |
| Hazardratio ^b (95%-BI) | 0,66 (0,52; 0,85) | |
| p-waarde ^b | < 0,001 | |
| CR+CRi-percentage ^c | (n = 147) | (n = 79) |
| n (%) | 96 (65) | 20 (25) |
| (95%-BI) | (57; 73) | (16; 36) |
| p-waarde ^d | < 0,001 | |
| <p>BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = (volledige remissie) werd gedefinieerd als absolute neutrofielentelling > 1.000/microliter, plaatjes > 100.000/microliter, onafhankelijk van transfusie met rode bloedcellen, en beenmerg met < 5% blasten. Afwezigheid van circulerende blasten en blasten met Auerse staven; afwezigheid van extramedullaire ziekte; CRi = volledige remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld.</p> <p>^aKaplan-Meier-schatting bij de tweede tussentijdse analyse (afkapdatum gegevens 4 januari 2020).</p> <p>^bSchatting van de hazardratio (venetoclax + azacitidine vs. placebo + azacitidine) is gebaseerd op het 'Cox proportional hazards'-model gestratificeerd voor cytogenetica (intermediair risico, laag risico) en leeftijd (18 tot < 75; ≥ 75) zoals toegewezen bij randomisatie; p-waarde gebaseerd op log-ranktoets gestratificeerd voor dezelfde factoren.</p> <p>^cHet CR + CRi-percentage is afkomstig van een geplande tussentijdse analyse van de eerste 226 patiënten gerandomiseerd met 6 maanden follow-up bij de eerste tussentijdse analyse (afkapdatum gegevens 1 oktober 2018).</p> <p>^dP-waarde is afkomstig van Cochran-Mantel-Haenszel-test gestratificeerd voor leeftijd (18 tot < 75; ≥ 75) en cytogenetisch risico (intermediair risico, laag risico) zoals toegewezen bij randomisatie.</p> | | |

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve voor algehele overleving in VIALE-A



De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten staan weergegeven in tabel 15.

Tabel 15: Aanvullende werkzaamheidseindpunten in VIALE-A

| Eindpunt | Venetoclax + azacitidine N = 286 | Placebo + azacitidine N = 145 |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| CR-percentage | | |
| n (%) | 105 (37) | 26 (18) |
| (95%-BI) | (31; 43) | (12; 25) |
| p-waarde ^a | < 0,001 | |
| Mediane DOR ^b , maanden | 17,5 | 13,3 |
| (95% CI) | (15,3; -) | (8,5; 17,6) |
| CR+CRi-percentage | | |
| n (%) | 190 (66) | 41(28) |
| (95%-BI) | (61; 72) | (21; 36) |
| Mediane DOR ^b , maanden | 17,5 | 13,4 |
| (95% CI) | (13,6; -) | (5,8; 15,5) |
| CR+CRi-percentage bij aanvang van cyclus 2, n (%) | 124 (43) | 11 (8) |
| (95%-BI) | (38; 49) | (4; 13) |
| p-waarde ^a | < 0,001 | |
| Percentage onafhankelijk van transfusie, plaatjes | | |
| n (%) | 196 (69) | 72 (50) |
| (95%-BI) | (63; 74) | (41; 58) |
| p-waarde ^a | < 0,001 | |
| Percentage onafhankelijk van transfusie, rode bloedcellen | | |
| n (%) | 171 (60) | 51 (35) |
| (95%-BI) | (54; 66) | (27; 44) |
| p-waarde ^a | < 0,001 | |

| | | |
|---|-------------------|------------|
| CR+CRi MRD-responspercentage ^d | | |
| n (%) | 67 (23) | 11 (8) |
| (95%-BI) | (19; 29) | (4; 13) |
| p-waarde ^a | < 0,001 | |
| Gebeurtenisvrije overleving | 191 (67) | 122 (84) |
| Aantal gebeurtenissen, n (%) | 9,8 | 7,0 |
| Mediane EFS ^c , maanden (95%-BI) | (8,4; 11,8) | (5,6; 9,5) |
| Hazardratio (95%-BI) ^c | 0,63 (0,50; 0,80) | |
| p-waarde ^c | < 0,001 | |

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige remissie; CRi = volledige remissie met onvolledig herstel van bloedbeeld; DOR = responsduur; EFS = gebeurtenisvrije overleving; MRD = minimale/meetbare restziekte; n = aantal responses of aantal gebeurtenissen; - = niet bereikt.

CR (volledige remissie) werd gedefinieerd als absolute neutrofielentelling > 1.000/microliter, plaatjes > 100.000/microliter, onafhankelijk van transfusie met rode bloedcellen en beenmerg met < 5% blasten. Afwezigheid van circulerende blasten en blasten met Auerse staven; afwezigheid van extramedullaire ziekte.

Onafhankelijkheid van transfusie werd gedefinieerd als een periode van ten minste 56 dagen (≥ 56 dagen) zonder transfusie na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en op of voor de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel + 30 dagen, of voor recidief of ziekteprogressie of vóór de aanvang van nabehandeling, al naar gelang wat het eerste komt.

^ap-waarde is afkomstig van Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd voor leeftijd (18 tot < 75; ≥ 75) en cytogenetisch risico (intermediair risico, laag risico) zoals toegewezen bij randomisatie.

^bDOR (responsduur) werd gedefinieerd als tijd vanaf eerste respons van CR voor DOR van CR, vanaf eerste respons van CR of CRi voor DOR van CR + CRi, tot de eerste datum van bevestigde morfologisch recidief, bevestigde progressieve ziekte of overlijden wegens ziekteprogressie, al naar gelang wat het eerste optrad. Mediane DOR komt van Kaplan-Meier-schatting.

^cSchatting van hazardratio (venetoclax + azacitidine vs. placebo + azacitidine) is gebaseerd op het 'Cox proportional hazards'-model gestratificeerd voor leeftijd (18 tot < 75; ≥ 75) en cytogenetica (intermediair risico, laag risico) zoals toegewezen bij randomisatie; p-waarde gebaseerd op log-ranktoets gestratificeerd voor dezelfde factoren.

^dCR+CRi MRD-responspercentage is gedefinieerd als het % patiënten dat een CR of CRi bereikt en een MRD-respons heeft van < 10⁻³ blasten in beenmerg zoals bepaald door een gestandaardiseerde, centrale meerkleurige flowcytometrieassay.

^eKaplan-Meier-schatting.

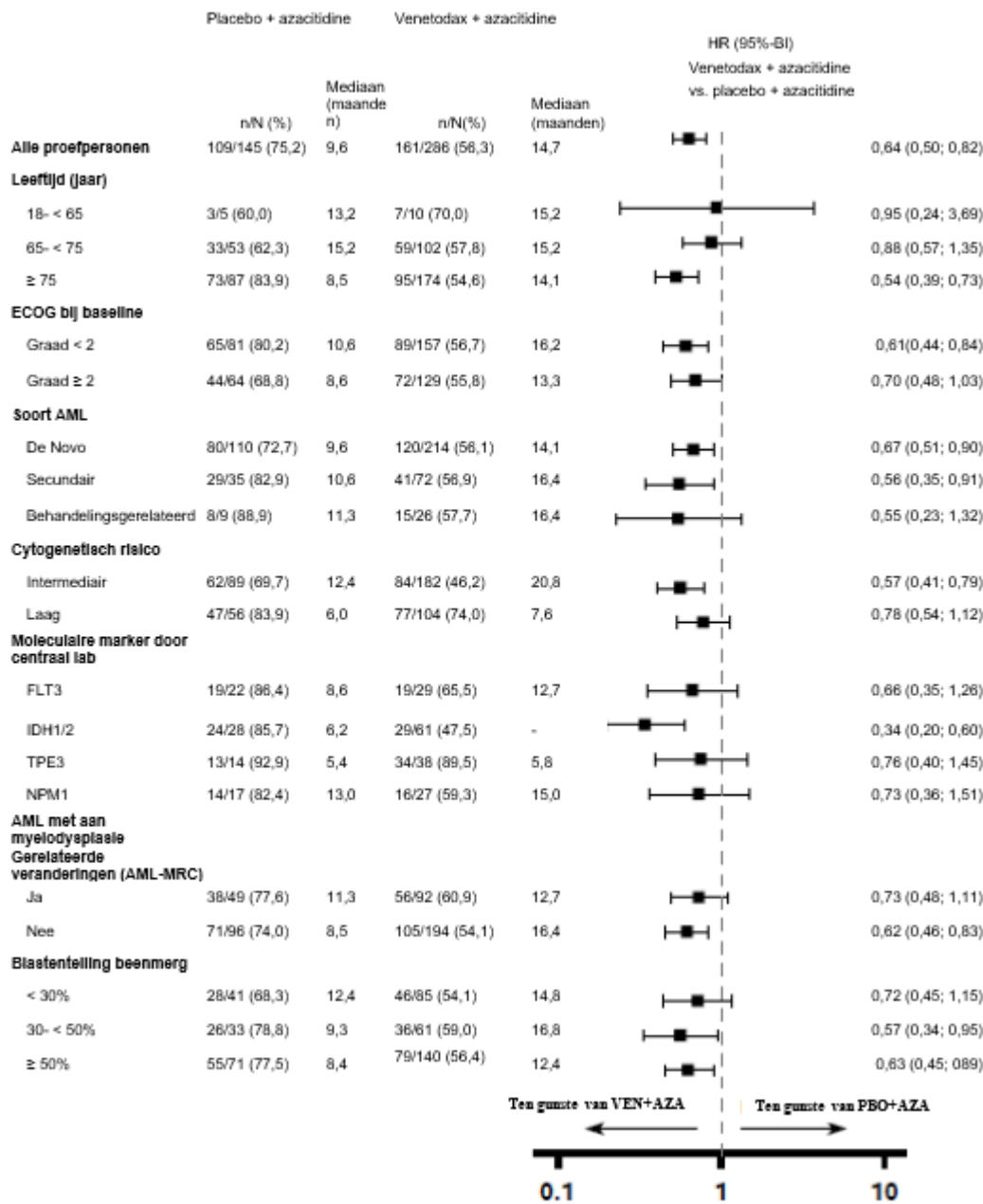
Bij patiënten met de *FLT3*-mutatie waren de CR + CRi-percentages 72% (21/29; [95%-BI: 53; 87]) en 36% (8/22; [95%-BI: 17; 59]) in respectievelijk de venetoclax + azacitidine- en de placebo + azacitidine-arm (p = 0,021).

Bij patiënten met de *IDH1/IDH2*-mutaties waren de CR + CRi-responspercentages 75% (46/61, [95%-BI: 63; 86]) en 11% (3/28; [95%-BI: 2; 28]) in respectievelijk de venetoclax + azacitidine- en de placebo + azacitidine-arm (p < 0,001).

Van de patiënten die afhankelijk waren van transfusie met rode bloedcellen bij baseline en die behandeld werden met venetoclax + azacitidine, werd 49% (71/144) onafhankelijk van transfusie. Van de patiënten die afhankelijk waren van transfusie met plaatjes bij baseline en die werden behandeld met venetoclax + azacitidine, werd 50% (34/68) onafhankelijk van transfusie.

De mediane tijd tot eerste respons van CR of CRi was 1,3 maanden (bereik: 0,6 tot 9,9 maanden) bij behandeling met venetoclax + azacitidine. De mediane tijd tot beste respons van CR of CRi was 2,3 maanden (bereik: 0,6 tot 24,5 maanden).

Figuur 6: Forest plot van algehele overleving per subgroep uit VIALE-A



- = niet bereikt.

Voor het vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt OS in de subgroep met IDH1/2-mutatie, $p < 0,0001$ (ongestratificeerde log-ranktoets).

Ongestratificeerde hazardratio (HR) staat weergegeven op de x-as op een logaritmische schaal.

Venetoclax in combinatie met azacitidine of decitabine voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML - M14-358

Studie M14-358 was een niet gerandomiseerd klinisch fase 1/2-onderzoek met venetoclax in combinatie met azacitidine ($n = 84$) of decitabine ($n = 31$) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die niet in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie. Patiënten kregen venetoclax via een dagelijkse dosisopbouw tot een uiteindelijke dagelijkse dosis van 400 mg. De toediening van azacitidine in M14-358 was vergelijkbaar met die in de gerandomiseerde VIALE-A-studie. Decitabine werd intraveneus toegediend in een dosering van 20 mg/m² op dag 1-5 van elke cyclus van 28 dagen, beginnend op dag 1 van cyclus 1.

De mediane follow-up was 40,4 maanden (bereik: 0,7 tot 42,7 maanden) voor venetoclax + decitabine.

De mediane leeftijd van patiënten die werden behandeld met venetoclax + decitabine was 72 jaar (bereik: 65-86 jaar), 87% was blank, 48% was man en 87% had ECOG-score 0 of 1. Het CR + CRi-percentage was 74% (95%-BI: 55; 88) in combinatie met decitabine.

Oudere patiënten

Van de 194 patiënten die eerder waren behandeld voor CLL en die venetoclax in combinatie met rituximab kregen, was 50% 65 jaar of ouder.

Van de 107 patiënten van wie de werkzaamheid werd geëvalueerd in de M13-982-studie was 57% 65 jaar of ouder. Van de 127 patiënten van wie de werkzaamheid werd geëvalueerd in M14-032 studie, was 58% 65 jaar of ouder.

Van de 352 patiënten die voor veiligheid werden geëvalueerd in 3 open-label monotherapie studies, was 57% 65 jaar of ouder.

Van de 283 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld in het klinische onderzoek VIALE-A (venetoclax + azacitidine-arm) was 96% \geq 65 jaar oud en was 60% \geq 75 jaar oud.

Van de 31 patiënten die werden behandeld met venetoclax in combinatie met decitabine in het klinische onderzoek M14-358 was 100% \geq 65 jaar oud en was 26% \geq 75 jaar oud.

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere patiënten in de combinatie- en monotherapiestudies.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Venclyxto in alle subgroepen van pediatrische patiënten met CLL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Venclyxto in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten met AML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na meerdere orale toedieningen werd de maximale plasmaconcentratie van venetoclax 5-8 uur na de dosis bereikt. De steady-state-AUC van venetoclax nam proportioneel toe over het dosisbereik van 150-800 mg. Bij vetarme maaltijden was de gemiddelde (\pm standaard deviatie) steady-state- C_{\max} van venetoclax $2,1 \pm 1,1$ mcg/ml en de AUC_{24} was $32,8 \pm 16,9$ mcg•u/ml voor de dagelijkse dosis 400 mg.

Effect van voedsel

Toediening met een vetarme maaltijd verhoogde de blootstelling aan venetoclax met ongeveer een factor 3,4 en toediening met een vetrijke maaltijd verhoogde de blootstelling aan venetoclax met een factor 5,1 tot 5,3 in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Aanbevolen wordt venetoclax tijdens een maaltijd in te nemen. (zie rubriek 4.2).

Distributie

Venetoclax wordt in hoge mate aan humane plasma-eiwitten gebonden met een ongebonden fractie in plasma $< 0,01$ over een concentratiebereik van 1-30 micromolair (0,87-26 mcg/ml). De gemiddelde bloed-

plasmaraatio was 0,57. De populatieschatting voor het schijnbare verdelingsvolume ($V_{d,ss}/F$) van venetoclax varieerde bij patiënten van 256 tot 321 liter.

Biotransformatie

In *in-vitro*-studies werd aangetoond dat venetoclax voornamelijk gemetaboliseerd wordt door cytochroom-P450-CYP3A4. M27 bleek de belangrijkste metabooliet in het plasma te zijn met een remmende activiteit tegen BCL-2 die minstens een factor 58 lager is dan venetoclax *in vitro*.

In-vitro-interactiestudies

Gelijktijdige toediening met CYP- en UGT-substraten

Uit *in-vitro*-onderzoek bleek dat venetoclax in klinisch relevante concentraties geen remmer of inductor is van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4. Venetoclax is een zwakke remmer van CYP2C8, CYP2C9 en UGT1A1 *in vitro*, maar zal naar verwachting geen klinisch relevante remming veroorzaken. Venetoclax is geen remmer van UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7.

Gelijktijdige toediening met transportersubstraten/remmers

Venetoclax is een P-gp- en BCRP-substraat en ook een P-gp- en BCRP-remmer en een zwakke OATP1B1-remmer *in vitro* (zie rubriek 4.5). Venetoclax zal bij klinisch relevante concentraties naar verwachting geen remming geven van OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K.

Eliminatie

De populatieschatting voor de eliminatiehalfwaardetijd in de terminale fase van venetoclax was ongeveer 26 uur. Venetoclax geeft minimale accumulatie te zien met een accumulatieverhouding van 1,30-1,44. Na een eenmalige orale toediening van 200 mg radioactief gelabeld [^{14}C]-venetoclax aan gezonde personen werd binnen 9 dagen > 99,9% van de dosis in de feces teruggevonden en werd < 0,1% van de dosis in urine uitgescheiden. Onveranderd venetoclax vertegenwoordigde 20,8% van de met de feces uitgescheiden radioactieve dosis. De farmacokinetiek van venetoclax verandert niet in de loop van de tijd.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bij 321 proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} \geq 60$ en < 90 ml/min), 219 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} \geq 30$ en < 60 ml/min), 5 proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} \geq 15$ en < 30 ml/min) en 224 proefpersonen met een normale nierfunctie ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min) zijn de blootstellingen aan venetoclax bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis vergelijkbaar met die bij personen met een normale nierfunctie. De farmacokinetiek van venetoclax is niet onderzocht bij proefpersonen met $\text{CrCl} < 15$ ml/min of patiënten die worden gedialyseerd (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bij 74 proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie, 7 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie en 442 proefpersonen met een normale leverfunctie waren de blootstellingen aan venetoclax bij proefpersonen met lichte en matige leverinsufficiëntie en een normale leverfunctie vergelijkbaar. Lichte leverinsufficiëntie werd gedefinieerd als een normaal totaal bilirubine en aspartaattransaminase (ASAT) > bovenlimiet van het normale bereik (ULN) of een totaal bilirubine > 1,0 tot 1,5 maal ULN, matige leverinsufficiëntie als totaal bilirubine > 1,5 tot 3,0 maal ULN en ernstige leverinsufficiëntie als totaal bilirubine > 3,0 ULN.

In een onderzoek gericht op leverinsufficiëntie, bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A: n=6) of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B: n=6) waren de venetoclax C_{max} en AUC vergelijkbaar met die bij proefpersonen met een normale leverfunctie, nadat een eenmalige dosis 50 mg venetoclax was toegediend. Bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C: n=5) was de gemiddelde venetoclax C_{max} vergelijkbaar met die bij proefpersonen met een normale leverfunctie, maar venetoclax

AUC_{inf} was gemiddeld een factor 2,7 hoger (bereik: geen verandering tot factor 5 hoger) dan venetoclax AUC_{inf} bij proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Effecten van leeftijd, geslacht, gewicht en etnische afkomst

Op basis van populatiefarmacokinetische analyses wordt geoordeeld dat leeftijd, geslacht en gewicht geen invloed hebben op de klaring van venetoclax. De blootstelling is 67% hoger bij Aziatische proefpersonen vergeleken met niet-Aziatische proefpersonen. Dit verschil wordt niet beschouwd als klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De in dieronderzoeken waargenomen toxiciteiten met venetoclax waren dosisafhankelijke verlagingen van de aantallen lymfocyten en rode bloedcellen. Beide effecten waren reversibel na stopzetting van de toediening van venetoclax, waarbij de lymfocyten 18 weken na de behandeling waren hersteld. Zowel B- als T-cellen werden aangetast, maar de sterkste verlagingen traden op bij de B-cellen.

Venetoclax veroorzaakte ook 'single cell'-necrose in verschillende weefsels, waaronder de galblaas en exocriene pancreas, zonder aanwijzingen voor verstoring van de weefselintegriteit of orgaanfunctie; de ernst van deze bevindingen was minimaal tot licht.

Na ongeveer 3 maanden dagelijkse toediening bij honden veroorzaakte venetoclax progressieve witte verkleuring van de vacht, als gevolg van verlies van melaninepigment in het haar.

Carcinogeniteit/genotoxiciteit

Venetoclax en de belangrijkste menselijke metaboliet M27 waren niet carcinogeen in een 6 maanden durend transgeen (Tg.rasH2) onderzoek naar carcinogeniteit bij muizen bij orale doses tot 400 mg/kg/dag venetoclax en bij een enkelvoudig dosisniveau van 250 mg/kg/dag M27. Blootstellingsmarges (AUC), ten opzichte van de klinische AUC bij 400 mg/dag, waren ongeveer een factor 2 hoger voor venetoclax en een factor 5,8 hoger voor M27.

Venetoclax was niet genotoxisch in de bacteriële mutageniteitstest, chromosoomaberratietest *in vitro* en muismicronucleustest *in vivo*. De metaboliet M27 was negatief voor genotoxiciteit in de bacteriële mutageniteits- en chromosoomaberratietests.

Reproductietoxiciteit

Er werd geen effect op de fertiliteit waargenomen in onderzoek naar fertiliteit en de vroege embryonale ontwikkeling bij mannetjes- en vrouwtjesmuizen. Testiculaire toxiciteit (verlies van geslachtscellen) werd waargenomen in algemeen toxiciteitsonderzoek bij honden (blootstelling van 0,5 tot 18 maal de AUC blootstelling bij mensen bij een dosis van 400 mg). Reversibiliteit van deze bevinding werd niet aangetoond.

In embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek bij muizen ging gebruik van venetoclax gepaard met een verhoogd postimplantatieverlies en verlaagd foetaal lichaamsgewicht bij blootstellingen van 1,1 maal de humane AUC blootstelling bij een dosis van 400 mg. De belangrijkste menselijke metaboliet M27 werd geassocieerd met post-implantatieverlies en resorpties bij blootstellingen van ongeveer 9 keer de menselijke M27-AUC-blootstelling bij een dosis van 400 mg venetoclax. Bij konijnen veroorzaakte venetoclax maternale toxiciteit, maar geen foetale toxiciteit bij blootstelling van 0,1 maal de humane AUC blootstelling bij een dosis van 400 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Copovidon (K 28)
Colloïdaal watervrij silicium (E551)
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumstearylumaraat
Watervrij calciumwaterstoffosfaat (E341 (ii))

Filmomhulling

IJzeroxide geel (E172)
Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Copovidon (K 28)
Colloïdaal watervrij silicium (E551)
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumstearylumaraat
Watervrij calciumwaterstoffosfaat (E341 (ii))

Filmomhulling

IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Copovidon (K 28)
Colloïdaal watervrij silicium (E551)
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumstearylumaraat
Watervrij calciumwaterstoffosfaat (E341 (ii))

Filmomhulling

IJzeroxide geel (E172)
Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten

2 jaar.

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten

2 jaar.

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Venclyxto filmomhulde tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie met 1,2 of 4 filmomhulde tabletten.

Venclyxto 10 mg tabletten

De filmomhulde tabletten worden geleverd in doosjes met 10 of 14 tabletten (in blisters van 2 tabletten).

Venclyxto 50 mg tabletten

De filmomhulde tabletten worden geleverd in doosjes met 5 of 7 tabletten (in blisters van 1 tablet).

Venclyxto 100 mg tabletten

De filmomhulde tabletten worden geleverd in doosjes met 7 (in blisters van 1 tablet) of 14 tabletten (in blisters van 2 tabletten); of een multipack met 112 tabletten (4 × 28 tabletten (in blisters van 4 tabletten)).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2016

Datum van laatste verlenging: 6 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AbbVie Duitsland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Venclyxto in een van de lidstaten wordt gebruikt, moet de vergunninghouder met de betreffende nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatieprogramma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma.

Het educatieprogramma is gericht op:

- hematologen wijzen op het risico op TLS, strikte naleving van het dosisopbouwschema en risicobeperkende maatregelen voor TLS bij gebruik van Venclyxto in de bijgewerkte SmPC.
- om TLS te voorkomen, hematologen erop wijzen om elke patiënt de patiëntenkaart te geven. Hierop staat een lijst van symptomen van TLS waarbij de patiënt, als deze zich voordoet, actie dient te ondernemen, waaronder het onmiddellijk inroepen van medische hulp, en wat de patiënt kan doen om TLS te voorkomen.

De vergunninghouder moet waarborgen dat alle zorgverleners en patiënten/verzorgers in elke lidstaat waar Venclxyto op de markt wordt gebracht, en die naar verwachting Venclxyto zullen voorschrijven, afleveren of gebruiken, het volgende voorlichtingspakket krijgen of beschikbaar gesteld krijgen

- educatiemateriaal voor de arts;
- informatiepakket voor de patiënt.

Educatiemateriaal voor de arts

- Samenvatting van de productkenmerken;
- Patiëntenkaart.

- **Patiëntenkaart:**
 - contactgegevens van de voorschrijver van venetoclax en de patiënt;
 - instructie aan patiënten over hoe zij het risico op TLS tot een minimum kunnen beperken;
 - lijst van TLS-symptomen waarbij de patiënt, als deze optreden, actie dient te ondernemen, waaronder onmiddellijk inroepen van medische hulp;
 - instructies dat de patiënt de patiëntenkaart altijd bij zich moet dragen en deze moet laten zien aan de zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling (d.w.z. artsen op de spoedeisende hulp, enz.)
 - informatie voor de zorgverleners die de patiënt behandelen, dat er bij de behandeling met venetoclax risico op TLS is.

Informatiepakket voor de patiënt

- Bijsluiter

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 5 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis 's **ochtends** in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 7 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis 's ochtends in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 10 mg tabletten
venetoclax

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 5 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

5 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis 's **ochtends** in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 7 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis 's **ochtends** in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 50 mg tabletten
venetoclax

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 7 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis '**s ochtends** in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 100 mg tabletten
venetoclax

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (verpakking voor 7 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem uw dosis '**s ochtends** in met een maaltijd en water. Drink dagelijks 1,5-2 liter water.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Multipack DOOS (met blue box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Multipack: 112 (4 × 28) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek ‘Hoe neemt u dit middel in?’ van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclyxto 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Multipack DOOS (zonder blue box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multipack, mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Neem elke dag op hetzelfde tijdstip uw dosis met een maaltijd en water in.
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Het is belangrijk om alle instructies op te volgen in de rubriek 'Hoe neemt u dit middel in?' van de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1138/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten
Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten
Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten
venetoclax

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Venclyxto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Venclyxto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Venclyxto

Venclyxto is een geneesmiddel tegen kanker en bevat de werkzame stof venetoclax. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die “BCL-2-remmers” genoemd worden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Venclyxto wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Venclyxto kan aan u worden gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen of alleen.
- acute myeloïde leukemie (AML). Venclyxto wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen.

CLL is een vorm van kanker die lymfocyten (witte bloedcellen) en de lymfeklieren aantast. Bij CLL delen de lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, waardoor er te veel lymfocyten in het bloed aanwezig zijn.

AML is een vorm van kanker die myeloïde cellen (witte bloedcellen) aantast. Bij AML delen myeloïde bloedcellen zich en groeien ze heel snel in beenmerg en bloed. Hierdoor zijn er te veel van deze cellen in het bloed en niet genoeg rode bloedcellen.

Hoe werkt Venclyxto?

Venclyxto werkt door een eiwit in het lichaam te blokkeren dat “BCL-2” wordt genoemd. Dit eiwit helpt kankercellen om te overleven. Door dit eiwit te blokkeren worden kankercellen gedood en neemt hun aantal af. Het vertraagt ook de verergering van de ziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft CLL en u gebruikt een van de onderstaande medicijnen als u aan de behandeling begint en terwijl uw dosis geleidelijk wordt verhoogd (meestal gedurende 5 weken). Het innemen van deze geneesmiddelen samen met Venclyxto kan ernstige en levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken:
 - itraconazol, ketoconazol, posaconazol of voriconazol voor schimmelinfecties
 - claritromycine voor bacteriële infecties
 - ritonavir voor hiv-infectie.

Als uw dosis Venclyxto tot de volledige standaarddosis is opgehoogd, overleg dan met uw arts of u weer met het gebruik van deze geneesmiddelen kunt starten.

- U gebruikt het kruidenpreparaat sint-janskruid dat wordt gebruikt tegen depressie. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Venclyxto inneemt.

Het is belangrijk dat u uw arts, apotheker of verpleegkundige vertelt welke andere geneesmiddelen u gebruikt. Dit geldt voor op recept en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitamines en kruidensupplementen. Het kan nodig zijn dat u van uw arts met bepaalde geneesmiddelen moet stoppen als u voor het eerst met Venclyxto begint en gedurende de eerste dagen of weken wanneer uw dosis wordt verhoogd naar de volledige standaarddosis.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u nierproblemen heeft, omdat uw risico op een bijwerking die tumorlyssyndroom wordt genoemd hoger kan zijn;
- als u leverproblemen heeft, omdat hierdoor uw risico op bijwerkingen kan toenemen. Uw arts kan indien nodig uw dosering Venclyxto verlagen;
- als u denkt dat u een infectie heeft of een langdurige of steeds terugkomende infectie heeft;
- als u binnenkort gevaccineerd gaat worden.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is of als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Tumorlyssyndroom

Sommige mensen kunnen ongewone concentraties van bepaalde lichaamszouten (zoals kalium en urinezuur) in het bloed krijgen door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling. Dit kan leiden tot veranderingen in de nierfunctie, een abnormale hartslag of epileptische aanvallen. Dit wordt tumorlyssyndroom (TLS) genoemd. Gedurende de eerste dagen of weken van behandeling met Venclyxto bestaat er een risico op TLS, wanneer uw dosis wordt verhoogd.

Als u CLL heeft

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal uw bloed onderzoeken om op TLS te controleren.

Voordat u de behandeling met Venclyxto begint, zal uw arts ook geneesmiddelen geven die helpen te voorkomen dat urinezuur zich in uw lichaam ophoopt.

Veel water drinken, minstens 1,5 tot 2 liter per dag, helpt afbraakproducten van kankercellen uit uw lichaam met de urine af te voeren en kan uw risico op TLS verminderen (zie rubriek 3).

Als u een van de verschijnselen van TLS krijgt die in rubriek 4 staan, meld dat dan direct aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u kans loopt TLS te krijgen, kan het zijn dat u in het ziekenhuis wordt behandeld zodat u indien nodig vocht via een bloedvat krijgt toegediend. Ook kan daar vaker bloedonderzoek worden gedaan of op bijwerkingen worden gecontroleerd. Dat is om te beoordelen of u dit middel veilig kunt blijven gebruiken.

Als u AML heeft

U wordt mogelijk behandeld in een ziekenhuis en uw arts of verpleegkundige zorgt ervoor dat u genoeg water/vloeistoffen krijgt, geeft u geneesmiddelen om te voorkomen dat urinezuur zich opbouwt in uw bloed en doet bloedonderzoek. Dit gebeurt voordat u begint met Venclyxto, terwijl uw dosis wordt verhoogd en wanneer u begint met het nemen van de volledige dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Venclyxto mag niet door kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gebruikt. In deze leeftijdsgroepen is dit middel namelijk niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, moet u dat uw arts of apotheker vertellen, omdat deze middelen de hoeveelheid venetoclax in uw bloed kunnen verhogen of verlagen:

- middelen tegen schimmelinfecties – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol of voriconazol
- antibiotica om bacteriële infecties te behandelen – ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine, nafcilline of rifampicine
- middelen tegen toevallen of voor de behandeling van epilepsie – carbamazepine, fenytoïne
- middelen tegen hiv-infectie – efavirenz, etravirine, ritonavir
- middelen tegen hoge bloeddruk of angina pectoris – diltiazem, verapamil
- middelen om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen – cholestyramine, colestipol, colesvelam
- een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van de longaandoening pulmonaire arteriële hypertensie – bosentan
- een geneesmiddel tegen slaapstoornis (narcolepsie) dat modafinil wordt genoemd
- een kruidenpreparaat bekend als sint-janskruid

Uw arts kan de dosis Venclyxto aanpassen.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat Venclyxto de werking ervan kan beïnvloeden:

- geneesmiddelen die bloedstolsels voorkomen – warfarine, dabigatran
- een geneesmiddel voor de behandeling van hartproblemen dat digoxine wordt genoemd
- een geneesmiddel tegen kanker dat everolimus wordt genoemd
- een geneesmiddel om orgaanafstoting te voorkomen dat sirolimus wordt genoemd
- geneesmiddelen die het cholesterolgehalte in het bloed verlagen en statines worden genoemd

Gebruikt u naast Venclyxto nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor middelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, kruidengeneesmiddelen en supplementen. De reden daarvoor is dat Venclyxto de werking van andere middelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere middelen invloed hebben op hoe Venclyxto werkt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruitproducten, Sevilla-sinaasappelen (bittere sinaasappelen) of stervrucht (carambola) terwijl u Venclyxto gebruikt; dit betekent dat u deze niet mag eten, het sap ervan niet mag drinken en geen supplementen mag gebruiken waar dit mogelijk inzit. Deze vruchten kunnen de hoeveelheid venetoclax in uw bloed verhogen.

Zwangerschap

- Zorg dat u niet in verwachting raakt zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Venclyxto mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er is geen informatie over de veiligheid van venetoclax bij zwangere vrouwen.

Anticonceptie

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens behandeling en minstens 30 dagen na het krijgen van Venclyxto om zwangerschap te voorkomen. Als u de pil of een andere anticonceptiemethode met hormonen gebruikt, moet u ook een barrièremethode gebruiken (zoals condooms) omdat het effect van de pil en andere anticonceptiemethoden met hormonen door Venclyxto beïnvloed kan worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of de werkzame stof in Venclyxto in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren kan Venclyxto bij mannen onvruchtbaarheid veroorzaken (weinig of geen zaadcellen). Dit kan van invloed zijn op uw vermogen om een kind te verwekken. Vraag uw arts om advies over het opslaan van uw sperma voordat u de behandeling met Venclyxto begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich vermoeid of duizelig voelen nadat u Venclyxto heeft gebruikt. Dat kan invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u innemen?

Als u CLL heeft

U begint de behandeling met Venclyxto met een lage dosis gedurende 1 week. In de loop van de volgende 4 weken verhoogt uw arts de dosis geleidelijk naar de volledige standaarddosis. De eerste 4 weken krijgt u elke week een nieuwe verpakking.

- De startdosis is 20 mg (twee tabletten van 10 mg) eenmaal daags gedurende 7 dagen.
- De dosis wordt verhoogd naar 50 mg (een tablet van 50 mg) eenmaal daags gedurende 7 dagen.
- De dosis wordt verhoogd naar 100 mg (een tablet van 100 mg) eenmaal daags gedurende 7 dagen.
- De dosis wordt verhoogd naar 200 mg (twee tabletten van 100 mg) eenmaal daags gedurende 7 dagen.
- De dosis wordt verhoogd naar 400 mg (vier tabletten van 100 mg) eenmaal daags gedurende 7 dagen.
 - Als u alleen de Venclyxto-therapie ontvangt, blijft u zo lang als nodig is op de dagelijkse dosis van 400 mg, wat de standaarddosis is.
 - Als u de Venclyxto-therapie ontvangt in combinatie met rituximab, dan ontvangt u dagelijks de dosis van 400 mg venetoclax gedurende 24 maanden.
 - Als u de Venclyxto-therapie ontvangt in combinatie met obinutuzumab, dan ontvangt u dagelijks de dosis van 400 mg venetoclax gedurende ongeveer 10 maanden.

Het kan nodig zijn om uw dosis aan te passen vanwege bijwerkingen. Uw arts zal u vertellen wat uw dosis moet zijn.

Als u AML heeft

U begint de behandeling met Venclyxto met een lagere dosis. Uw arts verhoogt de dosering elke dag geleidelijk tijdens de eerste 3 dagen. Na 3 dagen krijgt u de volledige standaard dosering. De dosis (tabletten) wordt één keer per dag genomen.

De dosering staat in de tabel hieronder

| Dag | Dagelijkse dosis Venclyxto |
|-------------|------------------------------------|
| 1 | 100 mg (één tablet van 100 mg) |
| 2 | 200 mg (twee tabletten van 100 mg) |
| 3 en daarna | 400 mg (vier tabletten van 100 mg) |

Uw arts geeft u Venclyxto in combinatie met een ander geneesmiddel (azacitidine of decitabine).

U blijft Venclyxto gebruiken in de volledige dosering tot uw AML verergert of totdat u Venclyxto niet meer kunt gebruiken omdat het ernstige bijwerkingen veroorzaakt.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem de tabletten elke dag rond dezelfde tijd met een maaltijd in.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water.
- Kauw niet op de tabletten, maak de tabletten niet fijn en breek de tabletten niet.
- Tijdens de eerste dagen of weken van de behandeling, terwijl uw dosis wordt verhoogd moet u, indien nodig, de tabletten 's ochtends innemen in verband met bloedonderzoek.

Als u na het innemen van Venclyxto moet overgeven, neem die dag dan niet een extra dosis. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip op de volgende dag. Als u problemen heeft met het innemen van dit middel, overleg dan met uw arts.

Drink veel water

Als u CLL heeft

Het is heel belangrijk dat u tijdens de eerste 5 weken van behandeling met Venclyxto veel water drinkt. Daardoor worden afbraakproducten van kankercellen uit uw bloed via de urine verwijderd.

U moet twee dagen voordat u met Venclyxto start beginnen met het drinken van minstens 1,5 tot 2 liter water per dag. Dat kunnen ook niet-alcoholische en niet-caféïnehoudende dranken in die hoeveelheid zijn, maar niet sap van grapefruit, Sevilla sinaasappelen of stervrucht (carambola). Op de dag dat u met Venclyxto begint moet u minstens 1,5 tot 2 liter water drinken. Drink twee dagen voor en op de dag dat uw dosis wordt verhoogd dezelfde hoeveelheid water (minstens 1,5 tot 2 liter per dag).

Als uw arts denkt dat u kans heeft TLS te krijgen, kunt u in het ziekenhuis worden behandeld zodat u waar nodig extra vocht in een ader kunt krijgen, uw bloed vaker onderzocht en u op bijwerkingen gecontroleerd wordt. Dat is om te zien of u dit middel veilig kunt blijven gebruiken.

Als u AML heeft

Het is heel belangrijk dat u veel water drinkt wanneer u Venclyxto gebruikt, in het bijzonder wanneer u begint met de behandeling en uw dosis wordt verhoogd. Drinken van water helpt om afbraakproducten van kankercellen via de urine uit uw bloed te verwijderen. Zo nodig geeft uw arts of verpleegkundige u vloeistoffen via een ader als u in het ziekenhuis bent om te zorgen dat dit gebeurt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Venclyxto heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als het minder dan 8 uur is na het tijdstip waarop u uw dosis meestal inneemt, neem deze dan zo snel mogelijk in.
- Als het meer dan 8 uur is na het tijdstip waarop u uw dosis meestal inneemt, neem de dosis die dag dan niet meer in. Ga de volgende dag met uw gewone schema door.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stop niet met het innemen van Venclyxto

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u zegt dit te doen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende ernstige bijwerkingen kunnen met dit geneesmiddel optreden.

Tumorlyssyndroom (vaak – kan bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden)

Stop met het innemen van Venclyxto en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de verschijnselen van TLS opmerkt:

- koorts of rillingen
- misselijkheid of overgeven
- verwardheid
- kortademigheid
- onregelmatige hartslag
- donkere of troebele urine
- ongebruikelijke vermoeidheid
- spierpijn of last van de gewrichten
- stuipen of toevallen
- buikpijn en opgezette buik

Laag aantal witte bloedcellen (neutropenie) en infecties (zeer vaak – komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Tijdens behandeling met Venclyxto zal uw arts het aantal cellen in uw bloed controleren. Een laag aantal witte bloedcellen kan uw kans op infectie verhogen. Verschijnselen kunnen zijn koorts, rillingen, zich slap of verward voelen, hoesten, pijn of brandend gevoel bij het plassen. Sommige infecties kunnen ernstig zijn en tot de dood leiden. Als u tijdens gebruik van dit middel verschijnselen van een infectie krijgt, zeg dat dan direct aan uw arts.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Als u CLL heeft

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- longontsteking
- infectie van de bovenste luchtwegen – verschijnselen kunnen zijn loopneus, keelpijn of hoest
- diarree
- misselijkheid of overgeven
- verstopping
- vermoeidheid

Mogelijke uitslagen van bloedonderzoek:

- lager aantal rode bloedcellen
- lager aantal witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd
- hogere concentratie kalium
- hogere concentratie van een zout in het lichaam (elektrolyt) dat fosfaat wordt genoemd
- lagere concentratie calcium

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infectie in het bloed (sepsis)
- urineweginfectie
- laag aantal witte bloedcellen met koorts (febriële neutropenie)

Mogelijke uitslagen van bloedonderzoek:

- hogere concentratie creatinine
- hogere concentratie ureum

Als u AML heeft

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 van de 10 gebruikers):

- misselijkheid of overgeven
- diarree
- zweren in de mond
- vermoeid gevoel of een gevoel van zwakte
- infectie van de longen of het bloed
- verminderde eetlust
- gewrichtspijn
- duizeligheid of flauwvallen
- hoofdpijn
- kortademigheid
- bloeding
- lage bloeddruk
- urineweginfectie
- gewichtsverlies
- buikpijn

Mogelijke uitslagen van bloedonderzoek

- lager aantal plaatjes (trombocytopenie)
- lager aantal witte bloedcellen met koorts (febriële neutropenie)
- lager aantal rode bloedcellen (anemie)
- hoger gehalte totaal bilirubine (een afvalstof die in uw bloed komt als rode bloedcellen kapot gaan)
- hoger gehalte kalium in het bloed

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 10 gebruikers)

- galstenen of galblaasinfectie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is venetoclax.

- Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 10 mg venetoclax.
- Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 50 mg venetoclax.
- Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg venetoclax.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- In de tabletkern: copovidon (K 28), polysorbaat 80 (E433), colloïdaal watervrij silicium (E551), watervrij calciumwaterstoffosfaat (E341 (ii)), natriumstearylfumaraat.

In het filmomhulsel:

- Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten: ijzeroxide geel (E172), polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten: ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172), polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten: ijzeroxide geel (E172), polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talk (E553b).

Hoe ziet Venclyxto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tablet Venclyxto 10 mg is lichtgeel, rond met een diameter van 6 mm, met aan de ene zijde V en aan de andere 10.

De filmomhulde tablet Venclyxto 50 mg is beige, langwerpige en 14 mm lang, met aan de ene zijde V en aan de andere zijde 50.

De filmomhulde tablet Venclyxto 100 mg is lichtgeel, langwerpige en 17,2 mm lang, met aan de ene zijde V en aan de andere zijde 100.

Venclyxto-tabletten worden aangeboden in blisterverpakkingen voor dagelijks gebruik die als volgt in dozen zijn verpakt:

Venclyxto 10 mg filmomhulde tabletten:

- 10 tabletten (5 blisters met elk 2 tabletten)
- 14 tabletten (7 blisters met elk 2 tabletten)

Venclyxto 50 mg filmomhulde tabletten:

- 5 tabletten (5 blisters met elk 1 tablet)
- 7 tabletten (7 blisters met elk 1 tablet)

Venclyxto 100 mg filmomhulde tabletten:

- 7 tabletten (7 blisters met elk 1 tablet)
- 14 tabletten (7 blisters met elk 2 tabletten)
- 112 (4 x 28) tabletten (4 dozen met 7 blisters met elk 4 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om te luisteren naar de gesproken versie of een exemplaar aan te vragen van deze bijsluiter met grote letters of als geluidsbestand.