

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller 10 mg venetoklax.

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller 50 mg venetoklax.

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Venclyxto 10 mg filmdragerad tablett
Ljusgul, rund, bikonvex tablett, 6 mm i diameter, präglad med V på ena sidan och 10 på den andra.

Venclyxto 50 mg filmdragerad tablett
Beige, avlång, bikonvex tablett, 14 mm lång, 8 mm bred, präglad med V på ena sidan och 50 på den andra.

Venclyxto 100 mg filmdragerad tablett
Ljusgul, avlång, bikonvex tablett, 17,2 mm lång och 9,5 mm bred, präglad med V på ena sidan och 100 på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Venclyxto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 5.1).

Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

Venclyxto som monoterapi är avsett för behandling av KLL:

- hos vuxna patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller
- hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller *TP53*-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med venetoklax ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel. Patienter som behandlas med venetoklax kan utveckla tumörlyssyndrom (TLS). Informationen i detta avsnitt, inklusive riskbedömning, profylaktiska åtgärder, dositeringsschema, laboratorieövervakning och läkemedelsinteraktioner ska följas för att förhindra och minska risken för TLS.

Dosering

Kronisk lymfatisk leukemi

Dositeringsschema

Startdosen är 20 mg venetoklax en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till en daglig dos på 400 mg, enligt Tabell 1.

Tabell 1. Schema över dosökning för patienter med KLL

Vecka	Daglig dos av venetoklax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5-veckorsschemat för dositering är avsett att gradvis minska tumörbördan (volymminskning) och risken för TLS.

Venetoklax i kombination med obinutuzumab

Venetoklax ges i totalt 12 cykler, varje cykel omfattar 28 dagar: 6 cykler i kombination med obinutuzumab, följt av 6 cykler med venetoklax som monoterapi.

Administrera 100 mg obinutuzumab på dag 1 i cykel 1, följt av 900 mg som kan ges på dag 1 eller dag 2. Administrera 1000 mg på dag 8 och 15 i cykel 1 samt på dag 1 i varje efterföljande 28-dagarscykel, i totalt 6 cykler.

Starta 5-veckorsschemat för dositering av venetoklax (se Tabell 1) på dag 22 i cykel 1 och fortsätt fram till dag 28 i cykel 2.

Efter avslutat dositeringsschema, är den rekommenderade dosen av venetoklax 400 mg en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 med obinutuzumab, till sista dagen i cykel 12.

Dosering för venetoklax i kombination med rituximab efter dostitrering

Den rekommenderade dosen av venetoklax i kombination med rituximab är 400 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1 för information om kombinationsbehandlingen).

Administrera rituximab efter att patienten har avslutat dostitreringsschemat och fått den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg venetoklax i 7 dagar.

Venetoklax tas under 24 månader från dag 1 i första behandlingscykeln med rituximab (se avsnitt 5.1).

Dosering för venetoklax som monoterapi efter dostitrering

Den rekommenderade dosen av venetoklax är 400 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den.

Akut myeloisk leukemi

Rekommenderat doseringsschema för venetoklax (inklusive dostitrering) visas i tabell 2.

Tabell 2: Schema över dosökning för patienter med AML

Dag	Daglig dos av venetoklax
1	100 mg
2	200 mg
3 och därefter	400 mg

Azacitidin 75 mg/m² ska administreras efter kroppsyta (body surface area, BSA) antingen intravenöst eller subkutant dag 1–7 i varje 28-dagarscykel med start på dag 1 i cykel 1.

Decitabin 20 mg/m² ska administreras efter BSA intravenöst dag 1–5 i varje 28-dagarscykel med start på dag 1 i cykel 1.

Doseringen av venetoklax kan vid behov avbrytas för hantering av hematologiska toxiciteter och återhämtning av blodcellsantal (se tabell 6).

Behandling med venetoklax, i kombination med ett hypometylerande läkemedel, ska fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet observeras.

Prevention av tumörllyssyndrom (TLS)

Patienter som behandlas med venetoklax kan utveckla TLS. Se relevant avsnitt nedan för att få specifik information om hantering utifrån sjukdomsindikation.

Kronisk lymfatisk leukemi

Venetoklax kan orsaka en snabb minskning av tumören, vilket medför en risk för TLS under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor hos alla patienter med KLL, oavsett tumörbörda och andra patientegenskaper. Elektrolytförändringar på grund av TLS som kräver omedelbar behandling kan uppkomma så tidigt som 6–8 timmar efter den första dosen av venetoklax och vid varje dosökning. Utvärdera patienten för att bedöma risknivån för TLS och ge profylaktisk hydrering och läkemedel mot hyperurikemi före den första dosen av venetoklax för att minska risken för TLS.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom, i synnerhet nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] <80 ml/min) och tumörbörda. Splenomegali kan bidra till den

totala risken för TLS. Risken kan minska allteftersom tumörbördan minskar vid behandling med venetoklax (se avsnitt 4.4).

Innan venetoklax sätts in måste en bedömning av tumörbördan, inklusive en radiografisk bedömning (t ex datortomografi) göras på alla patienter. Blodkemin (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin) ska bedömas och redan existerande avvikelser korrigeras.

I tabell 3 nedan beskrivs rekommenderad TLS-profylax och övervakning under behandling med venetoklax baserad på tumörbörda fastfärd utifrån data från kliniska studier (se avsnitt 4.4). Dessutom ska patientens alla samtidiga sjukdomar beaktas för riskanpassad profylax och övervakning, antingen som öppenvårdspatient eller på sjukhus.

Tabell 3: Rekommenderad TLS-profylax baserad på tumörbörda hos patienter med KLL

Tumörbörda		Profylax		Kontroll av blodkemi ^{c,d}
		Hydrering ^a	Läkemedel mot hyperurikemi ^b	Vårdinstans och bedömningsfrekvens
Låg	Alla LN <5 cm OCH ALC <25 x 10 ⁹ /l	Peroral (1,5–2 l)	Allopurinol	Öppenvård <ul style="list-style-type: none"> Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Före dos, 6–8 timmar, 24 timmar Vid efterföljande dosökningar: Före dos
Mellan	Någon LN 5 cm till <10 cm ELLER ALC ≥25 x 10 ⁹ /l	Peroral (1,5–2 l) och överväg ytterligare intravenös	Allopurinol	Öppenvård <ul style="list-style-type: none"> Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Före dos, 6–8 timmar, 24 timmar Vid efterföljande dosökningar: Före dos Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Överväg sjukhusinläggning för patienter med CrCl <80 ml/min; se nedan för övervakning på sjukhus
Hög	Någon LN ≥10 cm ELLER ALC ≥25 x 10 ⁹ /l OCH någon LN ≥5 cm	Peroral (1,5–2 l) och intravenös (150–200 ml/timme enligt vad som tolereras)	Allopurinol; överväg rasburikas om urinsyra vid baslinjen är förhöjd	Sjukhus <ul style="list-style-type: none"> Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Före dos, 4, 8, 12 och 24 timmar Öppenvård <ul style="list-style-type: none"> Vid efterföljande dosökningar: Före dos, 6–8 timmar, 24 timmar

ALC = absolut lymfocytantal; CrCl = kreatininclearance; LN = lymfkörtel.

^aInstruera patienterna att dricka vatten dagligen med start 2 dagar före och under hela dositeringsfasen, särskilt

före och på dagen doseringen initieras samt före och på varje efterföljande dag med dosökning. Administrera intravenös hydrering till patienter som inte tolererar peroral hydrering.

^bSätt in allopurinol eller xantinoxidashämmare 2 till 3 dagar före insättning av venetoklax.

^cBedöm blodkemi (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin); bedöm i realtid.

^dVid efterföljande dosökningar ska blodkemi övervakas vid 6–8 timmar och vid 24 timmar för patienter som fortsatt löper risk för TLS.

Dosändringar vid tumörlyssyndrom och övrig toxicitet

Kronisk lymfatisk leukemi

Dosavbrott och/eller dosminskning vid toxicitet kan krävas. Se tabell 4 och tabell 5 för rekommenderade dosändringar vid toxicitet kopplad till venetoklax.

Tabell 4: Rekommenderade dosändringar av venetoklax för toxicitet^a vid KLL

Händelse	Uppkomst	Åtgärd
Tumörlyssyndrom (TLS)		
Förändringar i blodkemi eller symtom som tyder på TLS	Vid varje uppkomst	Ge inte nästa dags dos. Vid korrigerig inom 24–48 timmar efter den senaste dosen, återuppta med samma dos.
		Vid förändringar i blodkemi som kräver mer än 48 timmars korrigerigstid, återuppta med en lägre dos (se tabell 5).
		Vid händelser med klinisk TLS, ^b återuppta med en lägre dos efter korrigerig (se tabell 5).
Icke-hematologisk toxicitet		
Icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4	Första uppkomst	Avbryt venetoklax. När toxiciteten återgått till grad 1 eller till ursprungsnivå, kan behandling med venetoklax återupptas med samma dos. Ingen dosändring krävs.
	Andra och efterföljande uppkomster	Avbryt venetoklax. Följ riktlinjerna för dosminskning i tabell 5 när venetoklax återinsätts efter korrigerig. Ytterligare dosminskning kan göras baserat på läkarens bedömning.
Hematologisk toxicitet		
Neutropeni av grad 3 med infektion eller feber eller hematologisk toxicitet av grad 4 (förutom lymfopeni)	Första uppkomst	Avbryt venetoklax. För att minska infektionsrisken associerad med neutropeni kan granulocytolonistimulerande faktor (G-CSF) administreras med venetoklax om det är kliniskt indicerat. När toxiciteten återgått till grad 1 eller till ursprungsnivå, kan behandling med venetoklax återupptas med samma dos.
	Andra och efterföljande uppkomster	Avbryt venetoklax. Överväg användning av G-CSF enligt klinisk indikation. Följ riktlinjerna för dosminskning i tabell 5 när

		venetoklax återinsätts efter korrigering. Ytterligare dosminskning kan göras baserat på läkarens bedömning.
<p>Överväg utsättning av venetoklax för patienter som kräver en minskning av dosen till mindre än 100 mg under mer än 2 veckor.</p> <p>^aBiverkningar graderades med NCI CTCAE version 4.0.</p> <p>^bKlinisk TLS definierades som laboratorisk TLS med kliniska konsekvenser såsom akut njursvikt, hjärtarytmier, krampanfall och/eller plötsligt dödsfall (se avsnitt 4.8).</p>		

Tabell 5. Dosminskning vid TLS och övrig toxicitet för patienter med KLL

Dos vid avbrott (mg)	Dos vid återinsatt behandling (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Den ändrade dosen ska ges under 1 vecka innan den ökas.	

För patienter med ett behandlingsuppehåll som varat längre än 1 vecka under de första 5 dostitreringsveckorna eller längre än 2 veckor efter avslutad dostitreringsfas, ska risken för TLS bedömas på nytt för att bestämma om en lägre dos krävs när behandlingen återupptas (antingen alla eller vissa nivåer av dostitreringen, se Tabell 5).

Akut myeloisk leukemi

Titringen av venetoklaxdosen sker dagligen under 3 dagar tillsammans med azacitidin eller decitabin (se tabell 2).

De förebyggande åtgärderna som beskrivs nedan ska följas:
Alla patienter ska ha ett leukocytantal $< 25 \times 10^9/l$ före insättningen av venetoklax och cytoreduktion före behandling kan krävas.

Alla patienter ska vara tillräckligt hydrerade och få läkemedel mot hyperurikemi innan den första dosen venetoklax ges samt under dostitreringsfasen.

Kontrollera blodkemin (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin) och korrigera befintliga avvikelser innan behandlingen med venetoklax påbörjas.

Övervaka blodkemin för tecken på TLS före första dosering, 6–8 timmar efter varje ny dos under titringen och 24 timmar efter att den slutliga dosen har uppnåtts.

För patienter med riskfaktorer för TLS (t.ex. cirkulerande blastceller, hög leukemibörda i benmärgen, förhöjda nivåer av laktatdehydrogenas [LDH] före behandlingen eller nedsatt njurfunktion) ska ytterligare åtgärder övervägas, bl.a. tätare laboratorieövervakning och lägre startdos av venetoklax.

Övervaka blodcellsantalet kontinuerligt under återhämtning av cytopenier. Dosändring och dosavbrott på grund av cytopenier avgörs av remissionsstatus. Dosändringar av venetoklax vid biverkningar ges i tabell 6.

Tabell 6: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar för AML

Biverkning	Uppkomst	Dosändring
Hematologiska biverkningar		
Neutropeni av grad 4 (ANC < 500/mikroliter) med eller utan feber eller infektion eller trombocytopeni av grad 4 (trombocytantal < 25 × 10 ³ /mikroliter)	Vid uppkomst före uppnådd remission ^a	I de flesta fall ska inte venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin avbrytas på grund av cytopenier innan uppnådd remission.
	Vid första uppkomst efter uppnådd remission och biverkningen varat i minst 7 dagar	Fördröj efterföljande cykel av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin och övervaka blodcellsantalet. Administrera granulocytolonistimulerande faktor (G-CSF) om det är kliniskt indicerat för neutropeni. Vid förbättring till grad 1 eller 2, återuppta venetoklax med samma dos i kombination med azacitidin eller decitabin.
	Vid efterföljande uppkomster i cykler efter uppnådd remission och biverkningen varat i 7 dagar eller längre	Fördröj efterföljande cykel av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin och övervaka blodcellsantalet. Administrera G-CSF om det är kliniskt indicerat för neutropeni. Vid förbättring till grad 1 eller 2, återuppta venetoklax med samma dos i kombination med azacitidin eller decitabin, och förkorta behandlingstiden för venetoklax med 7 dagar under alla de efterföljande cyklerna, vilket innebär 21 dagar i stället för 28 dagar. Se produktresumén för azacitidin för mer information.
Icke-hematologiska biverkningar		
Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller 4	Vid varje uppkomst	Avbryt venetoklax om inte förbättring sker med lindrande behandling. Vid förbättring till grad 1 eller baslinjenivå, återuppta venetoklax med samma dos.
^a Överväg benmärgsutvärdering.		

Dosändringar vid samtidigt intag av CYP3A-hämmare

Samtidigt intag av venetoklax och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar exponeringen (dvs. C_{max} och AUC) för venetoklax, vilket kan öka risken för TLS vid behandlingsstarten och under dositeringsfasen samt för övrig toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av venetoklax med starka CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos patienter med KLL vid insättningen och under dositeringsfasen (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Om en CYP3A-hämmare måste användas ska de rekommendationer för att hantera interaktioner mellan läkemedel som sammanfattas i tabell 7 följas för alla patienter. Patienterna ska övervakas noggrannare för tecken på toxicitet och ytterligare dosjusteringar kan krävas. Den dos av venetoklax som användes innan behandlingen med CYP3A-hämmaren inleddes ska återupptas 2 till 3 dagar efter utsättning av hämmaren (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Tabell 7: Hantering av möjliga interaktioner mellan venetoklax och CYP3A-hämmare

Hämmare	Fas	KLL	AML
Stark CYP3A-hämmare	Insättnings- och dositeringsfas	Kontraindicerad	Dag 1 – 10 mg Dag 2 – 20 mg Dag 3 – 50 mg Dag 4 – 100 mg eller lägre
	Stabil daglig dos (efter dositeringsfasen)	Minska venetoklaxdosen till 100 mg eller lägre (eller med minst 75 % om den redan har ändrats av andra skäl)	
Måttlig CYP3A-hämmare^a	Alla	Minska venetoklaxdosen med minst 50 %	
^a Hos patienter med KLL ska samtidigt intag av venetoklax med måttliga CYP3A-hämmare undvikas vid insättningen och under dositeringsfasen. Överväg alternativa läkemedel eller minska venetoklaxdosen enligt beskrivningen i den här tabellen.			

Utebliven dos

Om en patient inte tar en dos av venetoklax vid schemalagd tidpunkt och det gått mindre än 8 timmar, bör patienten ta dosen så snart som möjligt samma dag. Om det gått mer än 8 timmar efter det att dosen skulle ha tagits, ska patienten inte ta den glömda dosen, utan istället ta sin dos nästa dag enligt ordinarie doseringsschema.

Om en patient kräks efter dosering ska ingen ytterligare dos tas samma dag. Nästa ordinerade dos ska tas på schemalagd tid nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) kan behöva intensivare förebyggande behandling och övervakning för att minska risken för TLS vid behandlingsstart och under dositeringsfasen (se ”Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)” ovan). Venetoklax ska endast ges till patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min och < 30 ml/min) om fördelen med behandlingen överväger riskerna. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken på toxicitet på grund av den ökade risken för TLS (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering behövs för patienter med mild, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min och < 90 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning. Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning ska övervakas noggrannare avseende tecken på toxicitet vid behandlingsstart och under dositeringsfasen (se avsnitt 4.8).

En dosminskning på minst 50 % under hela behandlingstiden rekommenderas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas noggrannare för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av venetoklax för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Venclyxto filmdragerade tabletter är avsedda för peroral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tabletterna hela med vatten, ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska tas i samband med måltid för att undvika risk för bristande effekt (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller brytas innan de sväljs.

Under dositeringsfasen ska venetoklax tas på morgonen för att underlätta laboratorieanalys.

Produkter med grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hos patienter med KLL: samtidigt intag av starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfasen (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hos alla patienter: samtidig användning av preparat med johannesört (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom, inklusive fatala fall samt njursvikt som kräver dialys, har förekommit vid behandling med venetoklax hos patienter (se avsnitt 4.8).

Venetoklax kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för TLS vid insättning och under dositeringsfasen. Elektrolytförändringar som tyder på TLS och kräver omedelbara åtgärder kan förekomma så tidigt som 6–8 timmar efter den första dosen med venetoklax och vid varje dosökning. Under övervakning efter marknadsgodkännande har TLS, inklusive fatala fall, rapporterats efter en engångsdos med 20 mg venetoklax. Information som beskrivs i avsnitt 4.2, inklusive riskbedömning, profylaktiska åtgärder, dositerings- och dosändringsschema, laboratorieövervakning och läkemedelsinteraktioner ska följas för att förhindra och minska risken för TLS.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom (i synnerhet nedsatt njurfunktion), tumörbörda och splenomegali vid KLL.

Alla patienter ska utvärderas med avseende på risk och ska ges lämplig profylaktisk behandling mot TLS, inklusive hydrering och läkemedel mot hyperurikemi. En bedömning av blodkemi ska göras och avvikelser ska omedelbart korrigeras. Kraftigare åtgärder (intravenös hydrering, tät övervakning samt sjukhusinläggning) ska sättas in om den övergripande risken ökar. Behandlingen bör avbrytas om så krävs och vid återinsättning av venetoklax ska riktlinjerna för dosändring följas (se tabell 4 och tabell 5). Instruktionerna i stycket "Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)" ska följas (se avsnitt 4.2).

Samtidigt intag av detta läkemedel och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar exponeringen för venetoklax och kan öka risken för TLS vid behandlingsstart och under dositeringsfasen (se avsnitt 4.2 och 4.3). P-gp- eller BCRP-hämmare kan också öka exponeringen för venetoklax (se avsnitt 4.5).

Neutropeni och infektioner

Hos patienter med KLL har neutropeni av grad 3 eller 4 rapporterats under behandling med venetoklax i kombinationsstudier med rituximab eller obinutuzumab och i monoterapi studier (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med AML är neutropeni av grad 3 eller 4 vanligt innan behandling påbörjas. Neutrofilantalet kan försämrats vid behandling med venetoklax i kombination med ett hypometylerande läkemedel. Neutropeni kan återkomma vid efterföljande behandlingscykler.

Kontroller av fullständig blodstatus ska göras genom hela behandlingsperioden. Behandlingsavbrott eller minskning av dosen rekommenderas för patienter med svår neutropeni (se avsnitt 4.2). Allvarliga infektioner, inklusive fall av sepsis med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Övervakning av tecken och symptom på infektion krävs. Misstänkta infektioner ska omedelbart behandlas på lämpligt sätt med antimikrobiella medel, dosavbrott eller dosminskning och tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF), om det anses motiverat (se avsnitt 4.2).

Immunisering

Säkerhet och effekt vid immunisering med levande, försvagade vaccin under eller efter behandling med venetoklax har inte studerats. Levande vaccin ska inte ges under behandling eller efteråt, förrän B-cellerna återhämtats.

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan orsaka minskad exponering för venetoklax och därmed en risk för bristande effekt. Samtidig användning av venetoklax och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare ska undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod vid behandling med venetoklax (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Venetoklax metaboliseras i huvudsak av CYP3A.

Läkemedel som kan påverka nivåerna av venetoklax i plasma

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol, en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare, en gång dagligen i 7 dagar hos 11 patienter ledde till en 2,3-faldig ökning av C_{max} samt en 6,4-faldig ökning av AUC_{∞} för venetoklax. Samtidig administrering av ritonavir, en stark CYP3A- och P-gp-hämmare, i en dos på 50 mg dagligen i 14 dagar hos 6 friska individer ledde till en 2,4-faldig ökning av C_{max} och en 7,9-faldig ökning av AUC för venetoklax. Jämfört med administrering av enbart venetoklax 400 mg, ledde samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A- och P-gp-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg respektive 100 mg i 7 dagar hos 12 patienter, till en 1,6-faldig respektive 1,9-faldig ökning av C_{max} för venetoklax samt till en 1,9-faldig respektive 2,4-faldig ökning av AUC för venetoklax. Samtidig administrering av venetoklax och andra starka CYP3A4-hämmare förväntas i genomsnitt ge en 5,8- till 7,8-faldig ökning av AUC för venetoklax.

För patienter som kräver samtidig användning av venetoklax och starka CYP3A-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir) eller måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) ska venetoklax administreras enligt tabell 7. Patienterna ska övervakas noggrannare avseende tecken på toxicitet och ytterligare dosjusteringar kan komma att krävas. Den dos av venetoklax som användes innan CYP3A-hämmaren sattes in ska återupptas 2 till 3 dagar efter att hämmaren har satts ut (se avsnitt 4.2).

Produkter med grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax eftersom de innehåller CYP3A-hämmare.

P-gp- och BCRP-hämmare

Venetoklax är ett substrat till P-gp och BCRP. Samtidig administrering av 600 mg rifampicin, en P-gp-hämmare, som enkeldos till 11 friska individer ökade C_{\max} för venetoklax med 106 % och AUC_{∞} med 78 %. Samtidig användning av venetoklax och P-gp- och BCRP-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfasen ska undvikas. Om en P-gp- och BCRP-hämmare måste användas ska patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken för toxicitet (se avsnitt 4.4).

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av 600 mg rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, en gång dagligen i 13 dagar till 10 friska individer, minskade C_{\max} för venetoklax med 42 % och AUC_{∞} med 71 %. Samtidig användning av venetoklax och starka CYP3A-inducerare (t ex karbamazepin, fenytoin, rifampicin) eller måttliga CYP3A-inducerare (t ex bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) ska undvikas. Alternativa behandlingar med lägre CYP3A-inducerande aktivitet ska övervägas. Preparat som innehåller johannesört är kontraindicerade vid behandling med venetoklax, eftersom effekten kan försämrats (se avsnitt 4.3).

Azitromycin

I en läkemedelsinteraktionsstudie hos 12 friska individer ledde samtidig administrering av 500 mg azitromycin första dagen, följt av 250 mg azitromycin en gång dagligen i 4 dagar, till en minskning i C_{\max} med 25 % och en minskning i AUC_{∞} med 35 % för venetoklax. Ingen dosjustering krävs om azitromycin ges tillsammans med venetoklax under en kort tid.

Magsyrereducerande medel

Populationsbaserade, farmakokinetiska analyser tyder på att magsyrereducerande medel (t ex protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister, antacider) inte påverkar biotillgängligheten av venetoklax.

Gallsyrabindare

Samtidig administrering av gallsyrabindare och venetoklax rekommenderas inte eftersom det kan minska absorptionen av venetoklax. Om en gallsyrabindare ska administreras samtidigt som venetoklax ska produktresumén för gallsyrabindaren följas för att minska interaktionsrisken. Venetoklax ska administreras minst 4–6 timmar efter bindaren.

Substanser vars plasmakoncentration kan påverkas av venetoklax

Warfarin

Administrering av 400 mg venetoklax som enkeldos tillsammans med 5 mg warfarin till tre friska frivilliga i en interaktionsstudie resulterade i 18–28 % ökning av C_{\max} och AUC_{∞} för R-warfarin och S-warfarin. Eftersom venetoklax inte uppnådde steady state, rekommenderas att den internationella normaliserade kvoten (INR) övervakas noggrant hos patienter som får warfarin.

Substrat till P-gp, BCRP och OATP1B1

Venetoklax är en P-gp-, BCRP- och OATP1B1-hämmare *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie ledde administrering av en dos på 100 mg venetoklax tillsammans med 0,5 mg digoxin, ett P-gp-substrat, till 35 % ökning i C_{\max} för digoxin och 9 % ökning i AUC_{∞} för digoxin. Samtidig administrering av P-gp- eller BCRP-substrat med smala terapeutiska fönster (t ex digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) tillsammans med venetoklax ska undvikas.

Om ett P-gp- eller BCRP-substrat med smalt terapeutiskt fönster måste användas ska det göras med försiktighet. Administrering av perorala P-gp- eller BCRP-substrat, känsliga för hämning i mag-tarmkanalen (t ex dabigatranetexilat), ska göras så långt ifrån administreringen av venetoklax som möjligt för att minimera en potentiell interaktion.

Om en statin (OATP-substrat) används tillsammans med venetoklax rekommenderas tät övervakning av toxicitet förknippad med statiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel hos kvinnor

Kvinnor ska undvika graviditet under behandling med Venclyxto och under minst 30 dagar efter behandlingen har avslutats. Kvinnor i fertil ålder måste därför använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med venetoklax och upp till 30 dagar efter avslutad behandling. För närvarande är det okänt om venetoklax minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor ska därför även använda en barriärmetod.

Graviditet

Embryofetala toxicitetsstudier på djur (se avsnitt 5.3) tyder på att venetoklax kan skada fostret vid administrering till gravida kvinnor.

Det saknas tillräcklig och välkontrollerad data från användning av venetoklax hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Venetoklax rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedel.

Amning

Det är okänt om venetoklax eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa.

En risk för barn som ammas kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Venclyxto.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av venetoklax på fertilitet hos människa. Baserat på testikeltoxicitet hos hundar vid kliniskt relevanta exponeringar, kan manlig fertilitet påverkas av behandling med venetoklax (se avsnitt 5.3). Innan behandlingen påbörjas kan information om att spara sperma ges till vissa manliga patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Venclyxto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med venetoklax, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kronisk lymfatisk leukemi

Den övergripande säkerhetsprofilen för Venclyxto baseras på data från 758 patienter med KLL som i kliniska studier behandlats med venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi. Säkerhetsanalysen inkluderade patienter från två fas 3-studier (CLL14 och MURANO), två fas 2-studier (M13-982 and M14-032) och en fas 1-studie (M12-175). CLL14 var en randomiserad, kontrollerad studie i vilken 212 patienter med tidigare obehandlad KLL och med samsjuklighet, fick venetoklax i kombination med obinutuzumab. MURANO var en randomiserad, kontrollerad studie i vilken 194 patienter som tidigare behandlats för KLL fick venetoklax i kombination med rituximab. I fas 2- och fas 1-studierna behandlades 352 patienter som tidigare behandlats för KLL, däribland 212 patienter med 17p-deletion och 146 patienter med terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, med venetoklax som monoterapi (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %), oavsett grad, hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudierna med obinutuzumab eller rituximab, var neutropeni, diarré och övre luftvägsinfektion. I monoterapistudierna var de vanligaste biverkningarna neutropeni/minskat neutrofilantal, diarré, illamående, anemi, trötthet och övre luftvägsinfektion.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) hos patienter som fått venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab var lunginflammation, sepsis, febril neutropeni och TLS. I monoterapistudierna var de vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) lunginflammation och febril neutropeni.

Akut myeloisk leukemi

Den övergripande säkerhetsprofilen för Venclyxto baseras på data från 314 patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som i kliniska studier behandlades med venetoklax i kombination med ett hypometylerande läkemedel (azacitidin eller decitabin) (VIALE-A, fas 3, randomiserad och M14-358, fas 1, icke-randomiserad).

I VIALE-A-studien var de vanligast förekommande biverkningarna (≥ 20 %) oavsett grad hos patienterna som fick venetoklax i kombination med azacitidin trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni, illamående, diarré, kräkning, anemi, trötthet, lunginflammation, hypokalemi och nedsatt aptit.

De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna (≥ 5 %) hos patienterna som fick venetoklax i kombination med azacitidin var febril neutropeni, lunginflammation, sepsis och blödning.

I M14-358-studien var de vanligast förekommande biverkningarna (≥ 20 %) oavsett grad hos patienterna som fick venetoklax i kombination med decitabin trombocytopeni, febril neutropeni, illamående, blödning, lunginflammation, diarré, trötthet, yrsel/svimning, kräkning, neutropeni, hypotoni, hypokalemi, nedsatt aptit, huvudvärk, buksmärta och anemi. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna (≥ 5 %) var febril neutropeni, lunginflammation, bakteriemi och sepsis.

30-dagars mortaliteten i VIALE-A-studien var 7,4 % (21/283) med venetoklax i kombination med azacitidin och 6,3 % (9/144) i gruppen som fick placebo med azacitidin.

30-dagars mortaliteten i M14-358-studien med venetoklax i kombination med decitabin var 6,5 % (2/31).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna anges enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Kronisk lymfatisk leukemi

Frekvenserna för biverkningarna som har rapporterats med Venclyxto i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi hos patienter med KLL sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Biverkningar som rapporterats hos patienter med KLL som behandlats med venetoklax.

Organsystem	Frekvens^a	Alla grader^a	Grad $\geq 3^a$
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation Övre luftvägsinfektion	
	Vanliga	Sepsis Urinvägsinfektion	Sepsis Lunginflammation Urinvägsinfektion Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni Anemi Lymfopeni	Neutropeni Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni	Febril neutropeni Lymfopeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalcemi	
	Vanliga	Tumörllyssyndrom Hyperurikemi	Tumörllyssyndrom Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalcemi Hyperurikemi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Kräkning Illamående Förstoppning	
	Vanliga		Diarré Kräkning Illamående
	Mindre vanliga		Förstoppning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	
	Vanliga		Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjd kreatininhalt i blodet	
	Mindre vanliga		Förhöjd kreatininhalt i blodet

^aEndast den högst observerade frekvensen i studierna rapporteras (baserat på studierna CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 och M12-175).

Akut myeloisk leukemi

Frekvenserna för biverkningarna som har rapporterats med Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel hos patienter med AML sammanfattas i tabell 9.

Tabell 9: Rapporterade biverkningar hos patienter med AML som har behandlats med venetoklas

Organsystem	Frekvens	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation ^b Sepsis ^b Urinvägsinfektion	Lunginflammation ^b Sepsis ^b
	Vanliga		Urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni ^b Febril neutropeni Anemi ^b Trombocytopeni ^b	Neutropeni ^b Febril neutropeni Anemi ^b Trombocytopeni ^b
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalemi Nedsatt aptit	Hypokalemi
	Vanliga	Tumörlyssyndrom	Nedsatt aptit
	Mindre vanliga		Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel/svimning ^b Huvudvärk	
	Vanliga		Yrsel/svimning ^b
	Mindre vanliga		Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni Blödning ^b	Blödning ^b
	Vanliga		Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Andnöd	
	Vanliga		Andnöd
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Diarré Kräkning Stomatit Buksmärta	
	Vanliga		Illamående Diarré Kräkning
	Mindre vanliga		Stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Kolecystit/kolelitis ^b	Kolecystit/kolelitis ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk	
	Mindre vanliga		Ledvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Mycket vanliga	Trötthet Asteni	

administrerings- stället	Vanliga		Trötthet Asteni
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktnedgång Bilirubinstegring i blodet	
	Vanliga		Viktnedgång Bilirubinstegring i blodet
^a Endast den högsta frekvensen som har observerats i studierna rapporteras (baserat på studierna VIALE-A och M14-358). ^b Innefattar flera biverkningstermer.			

Avslutad behandling och dosminskning på grund av biverkningar

Kronisk lymfatisk leukemi

I studierna CLL14 och MURANO avslutade 16 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab behandlingen på grund av biverkningar. I studierna med venetoklax som monoterapi avslutade 11 % av patienterna behandlingen på grund av biverkningar.

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 21 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab i CLL14-studien, hos 15 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med rituximab i MURANO-studien och hos 14 % av patienterna i studierna med venetoklax som monoterapi.

Tillfälliga dosavbrott på grund av biverkningar förekom hos 74 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab i CLL14-studien och hos 71 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med rituximab i MURANO-studien; den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott av venetoklax var neutropeni (41 % i CLL14-studien och 43 % i MURANO-studien). I studierna med venetoklax som monoterapi förekom tillfälligt dosavbrott på grund av biverkningar hos 40 % av patienterna; den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott var neutropeni (5 %).

Akut myeloisk leukemi

I VIALE-A-studien avslutade 24 % av patienterna som fick kombinationen venetoklax och azacitidin behandlingen med venetoklax på grund av biverkningar. Dosminskning av venetoklax på grund av biverkningar förekom hos 2 % av patienterna. Avbrott i doseringen av venetoklax på grund av biverkningar inträffade hos 72 % av patienterna. Bland patienterna som uppnådde leukemifri benmärg genomgick 53 % dosavbrott för ANC < 500/mikroliter. Den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott (> 10 %) av venetoklax var febril neutropeni, neutropeni, lunginflammation och trombocytopeni.

I M14-358-studien avslutade 26 % av patienterna som behandlades med kombinationen av venetoklax och decitabin behandlingen på grund av biverkningar. Dossänkningar på grund av biverkningar inträffade hos 6 % av patienterna. Dosavbrott på grund av biverkningar inträffade hos 65 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosavbrott (≥ 5 %) av venetoklax var febril neutropeni, neutropeni/minskat neutrofilantal, lunginflammation, minskat antal blodplättar och minskat antal vita blodkroppar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom är en viktig identifierad risk vid insättning av venetoklax.

Kronisk lymfatisk leukemi

I de initiala fas 1-dosstudierna, vilka hade en kortare titreringsfas (2–3 veckor) och högre startdos, var incidensen för TLS 13 % (10/77: 5 fall av laboratorisk TLS och 5 fall av klinisk TLS), inklusive 2 dödsfall och 3 fall av akut njursvikt, varav 1 som krävde dialys.

Risken för TLS minskade efter att doseringsregimen ändrats och justeringar för profylax och övervakningsåtgärder införts. I kliniska studier på venetoklax lades patienterna in på sjukhus om de hade någon mätbar lymfkörtel ≥ 10 cm eller både absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$ och någon mätbar lymfkörtel ≥ 5 cm, för att möjliggöra intensivare hydrering och övervakning under den första dagen för dosering med 20 mg och 50 mg under titreringsfasen (se avsnitt 4.2).

Hos 168 KLL-patienter med en startdos på 20 mg dagligen som under en period på 5 veckor ökades upp till 400 mg dagligen i studierna M13-982 and M14-032, var förekomsten av TLS 2 %. Samtliga fall var laboratorisk TLS (avvikande laboratorievärden som uppfyllde ≥ 2 av följande kriterier inom 24 timmar efter varandra: kalium >6 mmol/l, urinsyra >476 $\mu\text{mol/l}$, kalcium $<1,75$ mmol/l eller fosfor $>1,5$ mmol/l eller sådana fall som rapporterats som TLS) och förekom hos patienter med en lymfkörtel/lymfkörtlar ≥ 5 cm eller absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. Inga fall av klinisk TLS, såsom akut njursvikt, hjärtarytmier eller plötsligt dödsfall och/eller krampanfall observerades hos dessa patienter. Alla patienter hade CrCl ≥ 50 ml/min.

I den öppna, randomiserade fas 3-studien (MURANO), var incidensen för TLS 3 % (6/194) hos patienter som behandlades med venetoklax + rituximab. Efter att 77/389 patienter inkluderats i studien, korrigerades protokollet för att inkludera gällande TLS-profylax och de övervakningsåtgärder som beskrivs i Dosering (se avsnitt 4.2). Samtliga fall av TLS förekom under dostitreringsfasen av venetoklax och åtgärdades inom två dagar. Alla sex patienterna fullföljde dostitreringen upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg venetoklax. Inga fall av klinisk TLS observerades hos patienterna som följde det gällande dostitreringsschemat på 5 veckor samt TLS-profylax och övervakningsåtgärder (se avsnitt 4.2). Förekomsten avvikande laboratorievärden av grad ≥ 3 , relevanta för TLS, var hyperkalemi 1 %, hyperfosfatemi 1 % och hyperurikemi 1 %.

I den öppna, randomiserade, fas 3-studien (CLL14), var incidensen för TLS 1,4 % (3/212) hos patienter som behandlades med venetoklax + obinutuzumab. Alla de tre fallen av TLS åtgärdades och ledde inte till avslutat deltagande i studien. Administreringen av obinutuzumab försenades i två fall på grund av TLS.

Under övervakning efter marknadsgodkännande har TLS, inklusive fatala fall, rapporterats efter en engångsdos med 20 mg venetoklax (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Akut myeloisk leukemi

I den randomiserade fas 3-studien (VIALE-A) med venetoklax i kombination med azacitidin var incidensen av tumörlyssyndrom 1,1 % (3/283, 1 fall av kliniskt tumörlyssyndrom). För studien krävdes en minskning av antalet vita blodkroppar till $< 25 \times 10^9/l$ före insättning av venetoklax och ett dostitreringsschema i tillägg till standardmässiga förebyggande åtgärder och övervakningsåtgärder (se avsnitt 4.2). Alla fall av tumörlyssyndrom inträffade under dostitreringen.

I M14-358-studien rapporterades inga händelser av laboratoriskt eller kliniskt tumörlyssyndrom med venetoklax i kombination med decitabin.

Neutropeni och infektioner

Neutropeni är en känd risk vid behandling med Venclxyto.

Kronisk lymfatisk leukemi

I CLL14-studien rapporterades neutropeni (alla grader) hos 58 % av patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen; tillfälliga dosavbrott förekom hos 41 % av patienterna som behandlades med venetoklax + obinutuzumab och 2 % avslutade behandlingen med venetoklax på grund av neutropeni. Neutropeni av grad 3 rapporterades hos 25 % av patienterna och neutropeni av grad 4 hos 28 % av patienterna. Varaktigheten för neutropeni av grad 3 eller 4 var i median 22 dagar (intervall: 2–363 dagar). Febril neutropeni rapporterades hos 6 % av patienterna, infektioner av grad ≥ 3 hos 19 % och allvarliga infektioner hos 19 % av patienterna. Dödsfall till följd av infektion förekom hos 1,9 % av patienterna under behandling och hos 1,9 % av patienterna efter avslutad behandling.

I MURANO-studien rapporterades neutropeni (alla grader) hos 61 % av patienterna i venetoklax + rituximab-armen. Hos 43 % av patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab förekom dosavbrott och 3 % av patienterna avslutade behandlingen med venetoklax på grund av neutropeni. Neutropeni av grad 3 rapporterades hos 32 % av patienterna och neutropeni av grad 4 hos 26 % av patienterna. Varaktigheten för neutropeni av grad 3 eller 4 var i median 8 dagar (intervall: 1–712 dagar). Vid behandling med venetoklax + rituximab rapporterades febril neutropeni hos 4 % av patienterna, grad ≥ 3 infektioner hos 18 % och allvarliga infektioner hos 21 % av patienterna.

Akut myeloisk leukemi

I VIALE-A-studien rapporterades neutropeni av grad ≥ 3 hos 45 % av patienterna. Följande rapporterades också i venetoklax- + azacitidingruppen jämfört med placebo- + azacitidingruppen: febril neutropeni: 42 % jämfört med 19 %, infektioner av grad ≥ 3 : 64 % jämfört med 51 % och allvarliga infektioner: 57 % jämfört med 44 %.

I M14-358-studien rapporterades neutropeni hos 35 % (alla grader) och 35 % (grad 3 eller 4) av patienterna i gruppen med venetoklax + decitabin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för venetoklax. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och lämplig understödande behandling ska sättas in. Under dositeringsfasen ska behandlingen sättas ut och patienten övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på TLS (feber, frossa, illamående, kräkning, förvirring, andnöd, kramper, oregelbunden hjärtrytm, mörk eller grumlig urin, onormal trötthet, muskel- eller ledvärk, buksmärta och svullnad) samt andra toxiciteter (se avsnitt 4.2). På grund av venetoklax höga distributionsvolym och proteinbindning är det inte troligt att dialys skulle ge någon betydande avlägsning av venetoklax.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX52

Verkningsmekanism

Venetoklax är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL- och AML-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi. Venetoklax binder direkt till bindningsstället för BH3 på BCL-2, vilket tränger bort proapoptotiska protein med BH3-motiv, såsom BIM och initierar permeabilitet i mitokondriens yttermembran (MOMP), kaspasaktivering och programmerad celledöd. I icke-kliniska studier har venetoklax visat cytotoxisk aktivitet i tumörceller med ett överuttryck av BCL-2.

Farmakodynamisk effekt

Kardiell elektrofysiologi

Effekten av upprepade doser av venetoklax, upp till 1200 mg en gång dagligen, på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, enarmad studie med 176 patienter. Venetoklax hade ingen effekt på QTc-intervallet och det fanns inget samband mellan exponering för venetoklax och förändring i QTc-intervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

Venetoklax i kombination med obinutuzumab för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL – studie BO25323 (CLL14)

En randomiserad (1:1), multicenter, öppen fas 3-studie utvärderade effekten och säkerheten med venetoklax + obinutuzumab mot obinutuzumab + klorambucil hos patienter med tidigare obehandlad KLL och med samsjuklighet (total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] score >6 eller kreatininclearance [CrCl] <70 ml/min). Patienterna i studien utvärderades avseende risk för TLS och fick profylax efter behov innan administrering med obinutuzumab. Alla patienter fick 100 mg obinutuzumab på dag 1 i cykel 1, följt av 900 mg som kunde administreras på dag 1 eller dag 2, därefter fick de 1000 mg på dag 8 och dag 15 i cykel 1 och på dag 1 i varje efterföljande cykel, i totalt 6 cykler. På dag 22 i cykel 1, påbörjade patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen ett 5 veckors dosstöringsschema med venetoklax som pågick fram till och med dag 28 i cykel 2. Efter avslutat dosstöringsschema, fortsatte patienterna med 400 mg venetoklax en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 till den sista dagen i cykel 12. Varje cykel var 28 dagar. Patienterna som randomiserats till obinutuzumab + klorambucil-armen fick 0,5 mg/kg peroral klorambucil på dag 1 och dag 15 i cykel 1-12. Patienterna fortsatte att följas för sjukdomsprogression och total överlevnad (OS) efter avslutad behandling.

De båda studiearmarna hade liknande demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen. Medianåldern var 72 år (åldersspann: 41 till 89 år), 89 % var vita och 67 % var män, 36 % hade Binetstadium B och 43 % hade Binetstadium C. Medianpoängen på CIRS var 8,0 (intervall: 0 till 28) och 58 % av patienterna hade CrCl <70 ml/min. 17p-deletion detekterades hos 8 % av patienterna, TP53-mutationer hos 10 %, 11q-deletion hos 19 %, och omuterad IgVH hos 57 %. Uppföljningstiden vid tidpunkten för den primära analysen var 28 månader i median (intervall: 0 till 36 månader).

Vid baslinjen var medianvärdet för lymfocytantal 55×10^9 celler/l i båda studiearmarna. På dag 15 i cykel 1 hade medianantalet minskat till $1,03 \times 10^9$ celler/l (intervall: 0,2 till $43,4 \times 10^9$ celler/l) i obinutuzumab + klorambucil-armen och till $1,27 \times 10^9$ celler/l (intervall: 0,2 till $83,7 \times 10^9$ celler/l) i venetoklax + obinutuzumab-armen.

Progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderades av prövare utifrån de uppdaterade riktlinjerna (2008) som tagits fram av arbetsgruppen för det nationella cancerinstitutet (NCI-WG) vid den internationella workshopen för kronisk lymfatisk leukemi (IWCLL).

Vid tidpunkten för den primära analysen (brytdatum 17 augusti 2018) hade 14 % (30/216) av patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen en PFS-händelse av sjukdomsprogression eller

dödsfall jämfört med 36 % (77/216) i obinutuzumab + klorambucil-armen, enligt prövarnas utvärdering (riskkvot [HR]: 0,35 [95 % konfidensintervall [KI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifierat log-ranktest). Median-PFS uppnåddes inte i någon av studiearmarna.

Progressionsfri överlevnad utvärderades också av en oberoende granskningskommitté (IRC) och överensstämde med prövarbedömd PFS.

Prövarbedömd total svarsfrekvens (ORR) var 85 % (95 % KI: 79,2; 89,2) i venetoklax + obinutuzumab-armen och 71 % (95 % KI: 64,8; 77,2) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p = 0,0007$, Cochran-Mantel-Haenszel-test). Andelen med prövarbedömd komplett remission + komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CR + CRi) var 50 % i venetoklax + obinutuzumab-armen och 23 % i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszel-test).

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter behandlingen utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktionsanalys (ASO-PCR). Mindre än 1 KLL-cell per 10^4 leukocyter definierades som MRD-negativitet. Andelen MRD-negativa i perifert blod var 76 % (95 % KI: 69,2; 81,1) i venetoklax + obinutuzumab-armen jämfört med 35 % (95 % KI: 28,8; 42,0) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$). Enligt protokoll utvärderades endast MRD i benmärg hos patienter som svarat på behandlingen (CR/CRi och partiell remission [PR]). Andelen MRD-negativa i benmärg var 57 % (95 % KI: 50,1; 63,6) i venetoklax + obinutuzumab-armen och 17 % (95 % KI: 12,4; 22,8) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$).

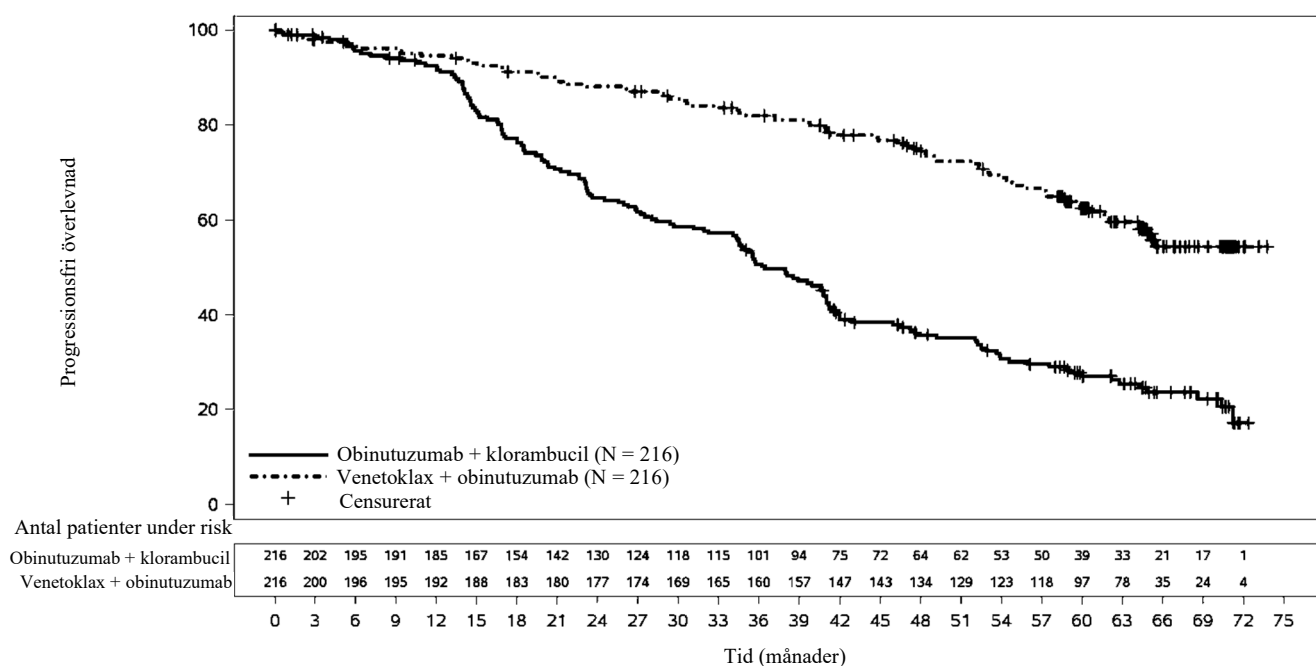
65 månaders uppföljning

Effekten utvärderades efter en medianuppföljning på 65 månader (brytdatum 8 november 2021). Effekteresultaten för CLL14 vid 65 månaders uppföljning anges i tabell 10. Kaplan-Meier-kurvan över prövarbedömd PFS visas i figur 1.

Tabell 10: Prövarbedömda effekteresultat i CLL14 (65 månaders uppföljning)

Effektmått	Venetoklax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambucil N = 216
Progressionsfri överlevnad		
Antal fall (%)	80 (37)	150 (69)
Median, månader (95 % KI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Riskkvot, stratifierad (95 % KI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Total överlevnad		
Antal fall (%)	40 (19)	57 (26)
Riskkvot, stratifierad (95 % KI)	0,72 (0,48; 1,09)	
KI = konfidensintervall; NE = ej möjligt att utvärdera; NR = ej uppnått		

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i CLL14 med 65 månaders uppföljning



Fördelen i PFS vid behandling med venetoklax + obinutuzumab jämfört med obinutuzumab + klorambucil sågs i alla subgrupper av patienter som utvärderades, inklusive högriskpatienter med deletion 17p- och/eller TP53-mutation och/eller icke-muterad IgVH.

Venetoklax i kombination med rituximab för behandling av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling – studie GO28667 (MURANO)

I en randomiserad (1:1), multicenter, öppen, fas 3-studie utvärderades säkerheten och effekten av venetoklax + rituximab mot bendamustin + rituximab (BR) hos patienter som tidigare behandlats mot KLL. Patienterna i venetoklax + rituximab-armen avslutade dostitreringsschemat på 5 veckor för Venclyxto och fick sedan 400 mg en gång dagligen i 24 månader från dag 1 i första behandlingscykeln med rituximab, om inte sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod. Rituximab sattes in efter dostitreringsschemat på 5 veckor med en dos på 375 mg/m² i cykel 1 och 500 mg/m² i cyklerna 2–6. Varje cykel var 28 dagar. Patienter som randomiserats till BR, fick bendamustin med en dos på 70 mg/m² på dag 1 och 2 i 6 cykler och rituximab enligt ovan beskrivning.

Medianåldern var 65 år (intervall: 22 till 85); 74 % var män och 97 % var vita. Mediantiden från diagnos var 6,7 år (intervall 0,3 till 29,5). Medianantalet tidigare behandlingar var 1 (intervall: 1 till 5); inklusive alkyliserande medel (94 %), anti-CD20 antikroppar (77 %), hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (2 %) och tidigare purinanaloger (81 %, inklusive 55 % fludrabin + cyklofosamid + rituximab (FCR)). Vid baslinjen hade 47 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och 68 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. 17p deletion förekom hos 27 % av patienterna, TP53-mutation hos 26 %, 11q deletion hos 37 % och omuterad IgVH-gen hos 68 %. Uppföljningstiden till den primära analysen var i median 23,8 månader (intervall: 0,0 till 37,4 månader).

Progressionsfri överlevnad bedömdes av prövare utifrån de uppdaterade riktlinjerna (2008) som tagits fram av NCI-WG vid IWCLL.

Vid tidpunkten för den primära analysen (brytdatum 8 maj 2017) hade 16 % (32/194) av patienterna i venetoklax + rituximab-armen haft en PFS-händelse jämfört med 58 % (114/195) i bendamustin + rituximab-armen (HR: 0,17 [95 % KI: 0,11; 0,25], $p < 0,0001$, stratifierat log-ranktest). PFS-händelserna innefattade 21 fall av sjukdomsprogression och 11 dödsfall i venetoklax + rituximab-armen och 98 fall av sjukdomsprogression och 16 dödsfall i bendamustin + rituximab-armen. Median-

PFS uppnåddes inte i venetoklax + rituximab-armen och var 17,0 månader (95 % KI: 15,5; 21,6) i bendamustin + rituximab-armen.

Estimerad PFS vid 12 och 24 månader var 93 % (95 % KI: 89,1; 96,4) och 85 % (95 % KI: 79,1; 90,6) i venetoklax + rituximab-armen och 73 % (95 % KI: 65,9; 79,1) och 36 % (95 % KI: 28,5; 44,0) i bendamustin + rituximab-armen.

Effektresultat från den primära analysen utvärderades även av IRC och visade en statistisk signifikant riskminskning för progression eller dödsfall med 81 % för patienter som behandlats med venetoklax + rituximab (HR: 0,19 [95 % KI: 0,13, 0,28]; $p < 0,0001$).

Prövarbedömd total svarsfrekvens (ORR) för patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab var 93 % (95 % KI: 88,8; 96,4) med en komplett remission (CR) + komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CRi)-frekvens på 27 %, nodulär partiell remission (nPR)-frekvens på 3 % och partiell remission (PR)-frekvens på 63 %. För patienter som behandlades med bendamustin + rituximab var ORR 68 % (95 % KI: 60,6; 74,2) med en CR + CRi-frekvens på 8 %, nPR-frekvens på 6 % och PR-frekvens på 53 %. Medianvärdet för varaktighet av behandlingssvar (DOR) hade inte uppnåtts efter en uppföljning på cirka 23,8 månader i median. IRC-bedömd ORR för patienter som behandlades med venetoklax + rituximab var 92 % (95 % KI: 87,6; 95,6) med en CR + CRi-frekvens på 8 %, nPR-frekvens på 2 % och PR-frekvens på 82 %. För patienter som behandlades med bendamustin + rituximab var IRC-bedömd ORR 72 % (95 % KI: 65,5; 78,5) med en CR + CRi-frekvens på 4 %, nPR-frekvens på 1 % och PR-frekvens på 68 %. Skillnaden i bedömningen av komplett remission mellan den oberoende granskningskommittén (IRC) och prövare berodde på utvärderingen av kvarvarande adenopati på datortomografibilder. Arton patienter i venetoklax + rituximab-armen och 3 patienter i bendamustin + rituximab-armen var negativa i benmärgen och hade lymfkörtlar < 2 cm.

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter kombinationsbehandlingen utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktion (ASO-PCR) och/eller flödescytometri. Mindre än 1 KLL-cell per 10^4 leukocyter definierades som MRD-negativitet. Andelen MRD-negativa i perifert blod var 62 % (95 % KI: 55,2; 69,2) i venetoklax + rituximab-armen jämfört med 13 % (95 % KI: 8,9; 18,9) i bendamustin + rituximab-armen. Av de med tillgängliga MRD-analysresultat i perifert blod, var 72 % (121/167) i venetoklax + rituximab-armen och 20 % (26/128) i bendamustin + rituximab-armen MRD-negativa. Andelen MRD-negativa i benmärg var 16 % (95 % KI: 10,7; 21,3) i venetoklax + rituximab-armen och 1 % (95 % KI: 0,1; 3,7) i bendamustin + rituximab-armen. Av de med tillgängliga MRD-analysresultat i benmärg, var 77 % (30/39) i venetoklax + rituximab-armen och 7 % (2/30) i bendamustin + rituximab-armen MRD-negativa.

Median-OS uppnåddes inte i någon av behandlingsarmarna. Dödsfall inträffade hos 8 % (15/194) av patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab och hos 14 % (27/195) av patienterna som behandlades med bendamustin + rituximab (riskkvot: 0,48 [95 % KI: 0,25; 0,90]).

Vid brytdatumet hade 12 % (23/194) av patienterna i venetoklax + rituximab-armen och 43 % (83/195) av patienterna i bendamustin + rituximab-armen påbörjat en ny leukemibehandling eller avlidit (stratifierad riskkvot: 0,19 [95 % KI: 0,12; 0,31]).

Mediantiden till ny leukemibehandling eller dödsfall uppnåddes inte i venetoklax + rituximab-armen och var 26,4 månader i bendamustin + rituximab-armen.

59 månaders uppföljning

Effekten utvärderades efter en medianuppföljning på 59 månader (brytdatum 8 maj 2020).

Effektresultaten för MURANO vid 59 månaders uppföljning anges i tabell 11.

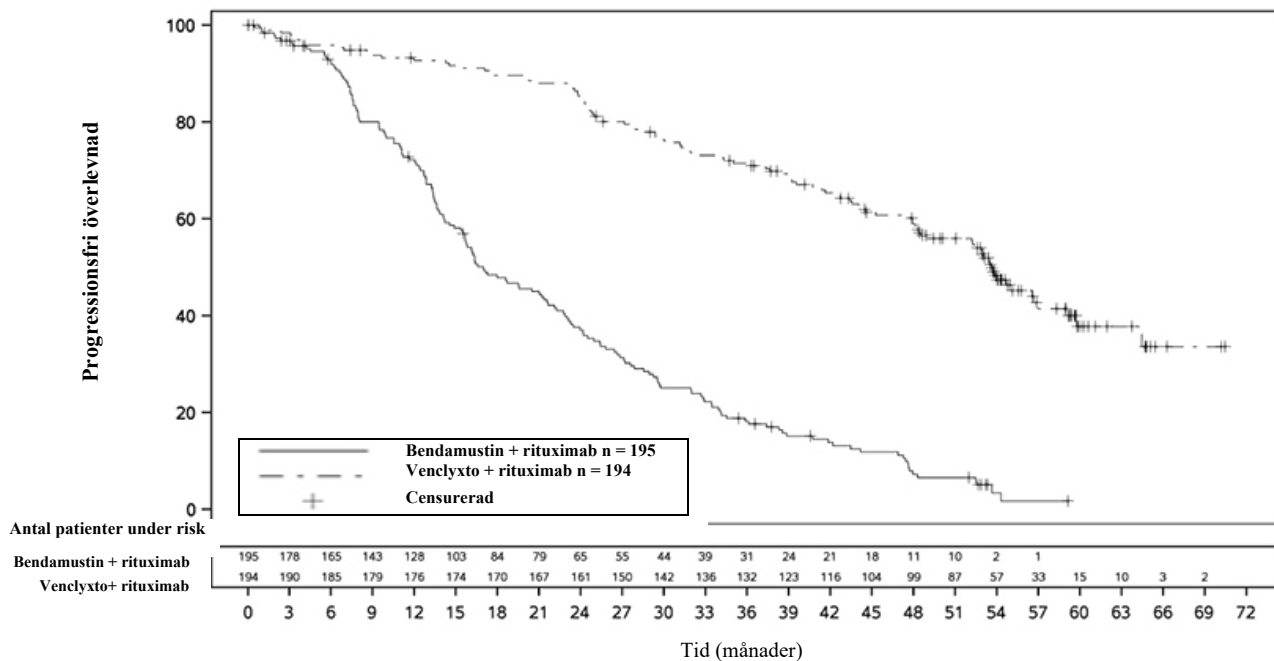
Tabell 11. Prövarbedömda effektresultat i MURANO (59 månaders uppföljning)

Effektmått	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Median, månader (95 % KI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Risikkvot, stratifierad (95 % KI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Total överlevnad		
Antal händelser (%)	32 (16)	64 (33)
Risikkvot (95 % KI)	0,40 (0,26; 0,62)	
Estimat vid 60 månader, % (95 % KI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Tid till nästa leukemibehandling		
Antal händelser (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Median, månader (95 % KI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Risikkvot, stratifierad (95 % KI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD-negativitet ^c		
Perifert blod efter behandlingen, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Estimerad PFS 3 år efter behandlingsslut, % (95 % KI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f
Estimerad OS 3 år efter behandlingsslut, % (95 % KI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
KI = konfidensintervall; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; NE = ej möjligt att utvärdera; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad; NA = ej tillämbart. ^a 87 och 14 händelser i venetoklax + rituximab-armen utgjordes av sjukdomsprogression samt dödsfall, jämfört med 148 respektive 19 händelser i bendamustin + rituximab-armen. ^b 68 och 21 händelser i venetoklax + rituximab-armen utgjordes av patienter som påbörjade en ny leukemibehandling samt dödsfall, jämfört med 123 respektive 26 händelser i bendamustin + rituximab-armen. ^c Minimal kvarvarande sjukdom utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktion (ASO-PCR) och/eller flödescytometri. Gränsvärdet för negativt utfall var 1 KLL-cell per 10 ⁴ leukocyter. ^d Hos patienter som fullföljde venetoklaxbehandlingen utan progression (130 patienter). ^e Hos patienter som fullföljde venetoklaxbehandlingen utan progression och var MRD-negativa (83 patienter). ^f Ingen motsvarighet till besöket vid behandlingsslut i bendamustin + rituximab-armen.		

Totalt fullföljde 130 patienter i venetoklax + rituximab-armen 2 års venetoklaxbehandling utan progression. För dessa patienter var estimerad PFS, 3 år efter behandlingsslut, 51 % (95 % KI: 40,2; 61,9).

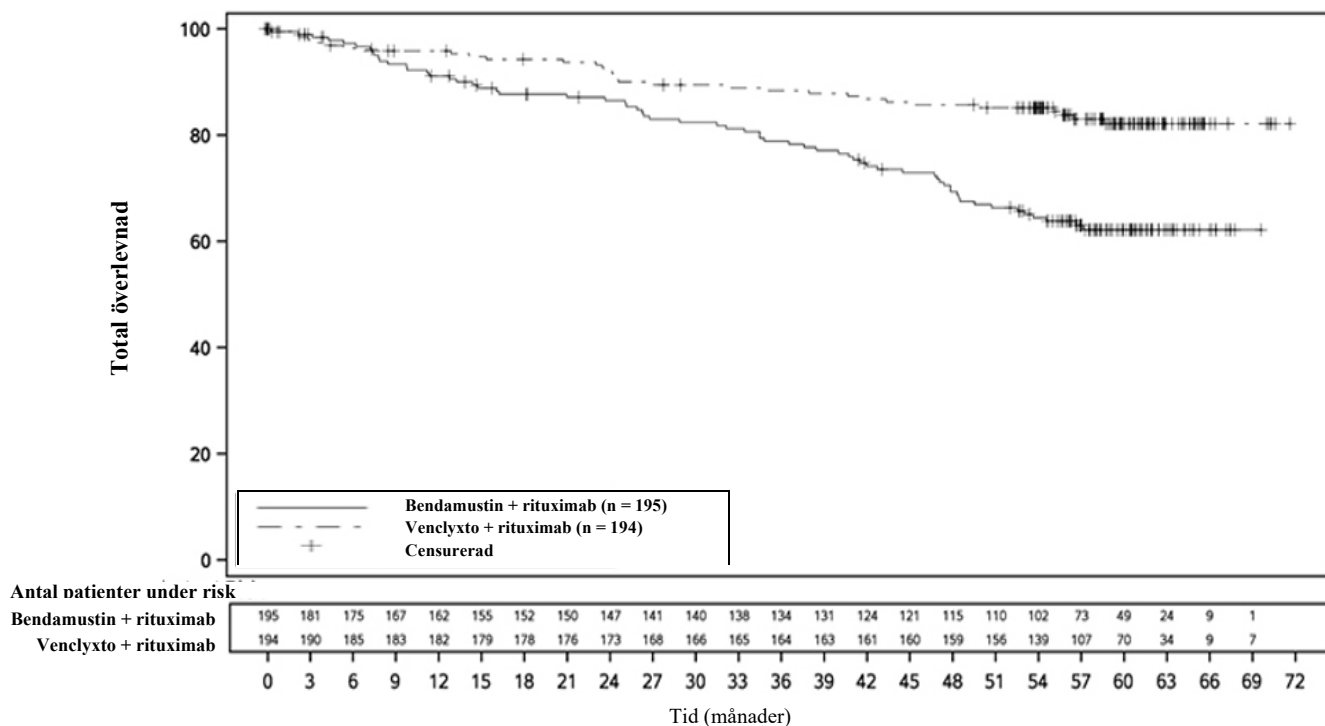
Kaplan-Meier-kurvan över prövarbedömd PFS visas i figur 2.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i MURANO (brytdatum 8 maj 2020) med 59 månaders uppföljning



Kaplan-Meier-kurvan över total överlevnad visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i MURANO (brytdatum 8 maj 2020) med 59 månaders uppföljning



Resultat av subgruppsanalyser

Den observerade fördelen avseende PFS med venetoklax + rituximab jämfört med bendamustin + rituximab var konsekvent i alla subgrupper av patienter som utvärderades, inklusive högriskpatienter med deletion 17p/TP53-mutation och/eller icke-muterad IgVH (figur 4).

Figur 4. Skogsdiagram (forest plot) av prövarbedömd progressionsfri överlevnad i subgrupper från MURANO (brytdatum 8 maj 2020) med 59 månaders uppföljning

Subgrupper	Bendamustin + rituximab (n = 195)		Venetoklax + rituximab (n = 194)		Riskkvot	95 % Wald KI	Venetoklax + rituximab bättre	Bendamustin + rituximab bättre
	Total n	Median (månader)	n	Median (månader)				
Alla patienter	389	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)		
Kromosom 17p-deletion (central)								
Normal	250	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)		
Onormal	92	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)		
p53-mutation och/eller 17p-deletion (central)								
Icke-muterad	201	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)		
Muterad	147	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)		
Åldersgrupp 65 (år)								
< 65	186	15,4	97	49,0	0,20	(0,14; 0,29)		
>= 65	203	21,7	97	57,0	0,20	(0,14; 0,30)		
Åldersgrupp 75 (år)								
< 75	336	16,4	165	53,5	0,21	(0,16; 0,28)		
>= 75	53	20,0	29	64,5	0,24	(0,12; 0,51)		
Antal tidigare behandlingar								
1	228	16,4	111	54,0	0,18	(0,13; 0,26)		
> 1	161	18,6	83	53,1	0,25	(0,17; 0,38)		
Bulkg sjukdom (lymfkörtlar med störst diameter)								
< 5 cm	197	16,6	100	53,8	0,21	(0,14; 0,30)		
>= 5 cm	172	15,8	84	48,4	0,19	(0,13; 0,29)		
IgVH mutationsstatus vid baslinjen								
Muterad	104	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)		
Icke-muterad	246	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)		
Refraktär mot/relaps efter senaste behandling								
Refraktär	59	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)		
Relaps	330	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)		

Status avseende 17p-deletion bestämdes med testresultat från central laboratorieanalys.
Icke-stratifierad riskkvot visas på x-axeln i logaritmisk skala.
NE = ej möjligt att utvärdera.

Venetoklax som monoterapi för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation – studie M13-982

Säkerheten och effekten av venetoklax utvärderades i en enarmad, öppen, multicenterstudie (M13-982) med 107 patienter som tidigare behandlats för KLL med 17p deletion. Patienterna följde ett dositeringsschema på 4 till 5 veckor med en startdos på 20 mg som ökades till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Patienterna fortsatte sedan med en dos på 400 mg venetoklax en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller tills dess att oacceptabel toxicitet uppstod. Medianåldern var 67 år (intervall: 37 till 85 år), 65 % var män och 97 % var vita. Mediantiden från diagnos var 6,8 år (intervall: 0,1 till 32 år, n=106). Medianantalet tidigare behandlingar mot KLL var 2 (intervall: 1 till 10 behandlingar), 49,5 % hade fått behandling med en nukleosidanalogue, 38 % hade fått rituximab och 94 % hade fått behandling med en alkylator (inklusive 33 % med bendamustin). Vid baslinjen hade 53 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och

51 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. Av dessa patienter var 37 % (34/91) refraktära mot fludarabin, 81 % (30/37) hade en omuterad *IgVH*-gen och 72 % (60/83) hade en *TP53*-mutation. Mediantiden för behandling vid utvärderingstillfället var 12 månader (intervall: 0 till 22 månader).

Det primära effektmåttet var ORR och utvärderades av IRC, utifrån de uppdaterade riktlinjer (2008) som tagits fram av NCI-WG, vid IWCLL. Effekresultaten redovisas i Tabell 12. Effektdata visas för 107 patienter med brytdatum den 30 april 2015. Ytterligare 51 patienter inkluderades i en utökad kohortstudie avseende säkerhet. Prövarens bedömning av effekresultaten presenteras för 158 patienter med ett senare brytdatum, 10 juni 2016. Mediantiden för behandling för 158 patienter var 17 månader (intervall: 0 till 34 månader).

Tabell 12. Effekresultat hos patienter som tidigare behandlats för KLL med 17p-deletion (studie M13-982)

Effektmått	Bedömning av IRC (n=107) ^a	Prövarens bedömning (n=158) ^b
Brytdatum	30 april 2015	10 juni 2016
ORR, % (95% KI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, månader, median (95 % KI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % KI) 12-månadersbedömning 24-månadersbedömning	72 (61,8; 79,8) NA	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, månader, median (95 % KI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, månader, median (intervall)	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)
^a En patient hade inte 17p-deletion. ^b Inklusive 51 ytterligare patienter från den utökade kohortstudien avseende säkerhet. KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning; DOR = varaktighet av behandlingssvar; IRC = utvärdering av en oberoende kommitté; nPR = nodulär PR; NA = ej tillgängligt; NR = ej uppnått; ORR = total svarsfrekvens; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell remission; TTR = tid till första behandlingssvar.		

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) utvärderades med flödescytometri hos 93 av 158 patienter med CR, CRi eller PR med begränsad kvarvarande sjukdom vid behandling med venetoklax. Ett resultat under 0,0001 (< 1 KLL-cell per 10^4 leukocyter i provet) definierades som MRD-negativitet. Tjugosju procent (42/158) av patienterna var MRD-negativa i det perifera blodet, inklusive 16 patienter som också var MRD-negativa i benmärgen.

Venetoklax som monoterapi för behandling av KLL-patienter efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg – studie M14-032

Effekten och säkerheten för venetoklax hos KLL-patienter efter terapivikt på ibrutinib eller idelalisib utvärderades i en öppen, icke-randomiserad, multicenter, fas 2-studie (M14-032). Patienterna fick venetoklax enligt ett rekommenderat dositeringsschema. Patienterna fortsatte att ta 400 mg venetoklax en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet uppstod.

Vid brytpunkten (26 juli 2017) hade 127 patienter inkluderats och behandlats med venetoklax. Av dessa hade 91 patienter tidigare behandlats med ibrutinib (arm A) och 36 hade behandlats med

idelalisib (arm B). Medianåldern var 66 år (intervall: 28 till 85 år), 70 % var män och 92 % var vita. Mediantiden sedan diagnos var 8,3 år (intervall: 0,3 till 18,5 år, n=96). Kromosomavvikelse var 11q-deletion (34 %, 43/127), 17p-deletion (40 %, 50/126), *TP53*-mutation (38 %, 26/68) och omuterad *IgVH* (78 %, 72/92). Vid baslinjen hade 41 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och 31 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. Medianantalet tidigare cancerbehandlingar var 4 (intervall: 1 till 15) för patienterna som fått ibrutinib och 3 (intervall: 1 till 11) för de som fått idelalisib. Totalt hade 65 % av patienterna tidigare fått behandling med nukleosidanalogue, 86 % rituximab, 39 % andra monoklonala antikroppar och 72 % alkyliserande medel (inklusive 41 % med bendamustin). Vid tidpunkten för bedömning var medianlängden på behandlingen med venetoklax 14,3 månader (intervall: 0,1 till 31,4 månader).

Det primära effektmåttet var ORR enligt IWCLL uppdaterade riktlinjer, NCI-WG. Utvärdering av behandlingssvar gjordes vid vecka 8, vecka 24 och var 12:e vecka därefter.

Tabell 13. Effektnytt resultat enligt provarens bedömning hos patienter efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorernas signalväg (studie M14-032).

Effektmått	Arm A (terapivikt på ibrutinib) (n=91)	Arm B (terapivikt på idelalisib) (n=36)	Totalt (n=127)
ORR, % (95 % KI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95 % KI)			
12-månadersbedömning	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
24-månadersbedömning	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, månader, median (95 % KI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95 % KI)			
12- månadersbedömning	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, månader, median (intervall)	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
Förekomst av 17p-deletion och/eller <i>TP53</i> -mutation			
ORR, % (95 % KI)			
Ja	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nej	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning; nPR = nodulär PR; NR = ej uppnått; ORR = total svarsfrekvens; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell remission; TTR = tid till första behandlingssvar.			

Effektdata utvärderades ytterligare av IRC och visade en sammanslagen ORR på 70 % (arm A: 70 % och arm B: 69 %). En patient (med terapivikt på ibrutinib) uppnådde CRi. ORR för patienter med 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation var 72 % (33/46) (95 % KI: 56,5; 84,0) i arm A och 67 % (8/12) (95 % KI: 34,9; 90,1) i arm B. För patienter utan 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation, var ORR 69 % (31/45) (95 % KI: 53,4; 81,8) i arm A och 71 % (17/24) (95 % KI: 48,9; 87,4) i arm B.

Medianvärdet för OS och DOR uppnåddes inte vid mediantiden för uppföljning på ca 14,3 månader för arm A och 14,7 månader för arm B.

Tjugofem procent (32/127) av patienterna var MRD-negativa i perifert blod, inklusive 8 patienter som även var MRD-negativa i benmärg.

Akut myeloisk leukemi

Venetoklax studerades hos vuxna patienter som var ≥ 75 år eller som hade komorbiditeter som uteslöt intensiv induktionskemoterapi, baserat på minst ett av följande kriterier: ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) vid baslinjen på 2–3, allvarlig hjärt- eller lungkomorbiditet, måttligt nedsatt leverfunktion, kreatininclearance (CrCl) på < 45 ml/min eller annan komorbiditet.

Venetoklax i kombination med azacitidin för behandling av patienter med nydiagnostiserad AML – studie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A var en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där man utvärderade effekten och säkerheten för venetoklax i kombination med azacitidin hos patienter med nydiagnostiserad AML som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi.

Patienterna i VIALE-A genomgick det dagliga dositreringsschemat under 3 dagar, upp till en daglig slutdos på 400 mg under den första 28 dagars behandlingscykeln (se avsnitt 4.2) och fick venetoklax 400 mg peroralt en gång per dag därefter i efterföljande cykler. Azacitidin 75 mg/m² administrerades antingen intravenöst eller subkutant under dagarna 1–7 av varje 28-dagarscykel med start dag 1 i cykel 1. Under titreringen fick patienterna profylax mot tumörlyssyndrom och var inlagda på sjukhus för övervakning. När benmärgsutvärderingen bekräftade remission, definierad som mindre än 5 % leukemiska blastceller, med grad 4-cytopeni efter behandlingscykel 1, avbröts venetoklax eller placebo i upp till 14 dagar eller tills ANC var ≥ 500 /mikroliter och antalet blodplättar var $\geq 50 \times 10^3$ /mikroliter. För patienter med resistent sjukdom efter cykel 1, genomfördes en benmärgsutvärdering efter cykel 2 eller 3 och som kliniskt indicerat. Azacitidin återupptogs samma dag som venetoklax eller placebo efter avbrottet (se avsnitt 4.2). Dossänkning av azacitidin implementerades i den kliniska studien för att hantera hematologisk toxicitet (se produktresumén för azacitidin). Patienter fortsatte behandlingscyklerna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Totalt 431 patienter randomiserades: 286 till venetoklax + azacitidin-armen och 145 till placebo + azacitidin-armen. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för venetoklax + azacitidin-armen och placebo + azacitidin-armen liknade varandra. Sammantaget var medianåldern 76 år (intervall: 49–91 år), 76 % var vita, 60 % var män och ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 eller 1 för 55 % av patienterna, 2 för 40 % av patienterna och 3 för 5 % av patienterna. Av patienterna hade 75 % AML *de novo* och 25 % sekundär AML. Vid baslinjen hade 29 % av patienterna < 30 % benmärgsblaster, 22 % av patienterna hade ≥ 30 till < 50 % benmärgsblaster och 49 % av patienterna hade ≥ 50 % benmärgsblaster. Intermediär eller hög cytogenetisk risk förelåg hos 63 % respektive 37 % av patienterna. Följande mutationer identifierades: *TP53*-mutationer hos 21 % (52/249), *IDH1*- och/eller *IDH2*-mutation hos 24 % (89/372), 9 % (34/372) med *IDH1*, 16 % (58/372) med *IDH2*, 16 % (51/314) med *FLT3* och 18 % (44/249) med *NPM1*.

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS), mätt från datumet för randomisering till dödsfall oavsett orsak och sammansatt CR (komplett remission + komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellstalet [CR + CRi]). Den totala medianuppföljningen vid tidpunkten för analys var 20,5 månader (intervall: $< 0,1$ till 30,7 månader). Behandlingen med venetoklax + azacitidin minskade risken för dödsfall med 34 % jämfört med placebo + azacitidin ($p < 0,001$). Resultaten visas i tabell 14.

Tabell 14: Effektnytt i VIALE-A

Effektmått	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
Total överlevnad ^a	(n = 286)	(n = 145)
Antal händelser, n (%)	161 (56)	109 (75)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Riskvot ^b (95 % KI)	0,66 (0,52, 0,85)	
p-värde ^b	< 0,001	
CR + CRi-frekvens ^c	(n = 147)	(n = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95 % KI)	(57, 73)	(16, 36)
p-värde ^d	< 0,001	

KI = konfidensintervall, CR = (komplett remission) definierades som ett absolut neutrofilantal > 1 000/mikroliter, blodplättar > 100 000/mikroliter, transfusionsoberoende avseende röda blodkroppar, samt benmärg med < 5 % blaster. Frånvaro av cirkulerande blastceller och blastceller med auerstavar, frånvaro av extramedullär sjukdom, CRi = komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellsantalet.

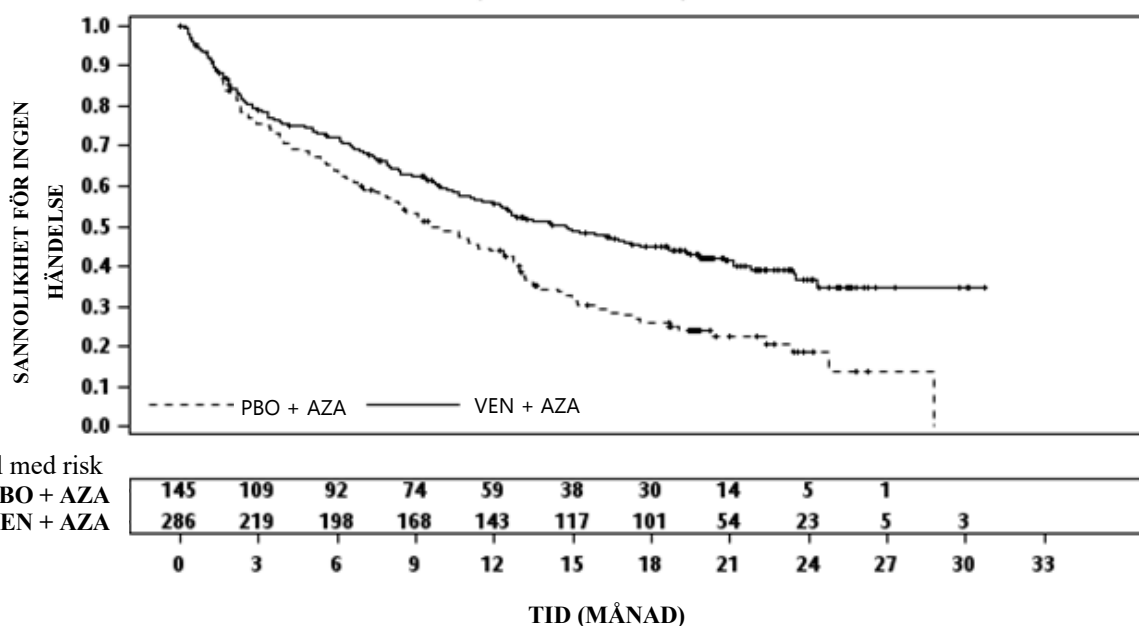
^aKaplan-Meier estimat vid den andra interimanalysen (brytdatum för data 4 januari 2020).

^bBeräkningen av riskvoten (venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin) bygger på Cox-modellen för proportionell risk stratifierad efter cytogenetik (intermediär risk, hög risk) och ålder (18 till < 75, ≥ 75) enligt urval vid randomisering; p-värde baserat på log-rank-test stratifierat efter samma faktorer.

^cCR + CRi-frekvensen är från en planerad interimanalys av de första 226 randomiserade patienterna som hade följts upp 6 månader vid den första interimanalysen (brytdatum för data 1 oktober 2018).

^dP-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetisk risk (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i VIALE-A



Viktiga sekundära effektmått anges i tabell 15.

Tabell 15: Ytterligare effektmått i VIALE-A

Effektmått	Venetoklax + azacitidin n = 286	Placebo + azacitidin n = 145
CR-frekvens n (%) (95 % KI) p-värde ^a	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
DOR, median ^b , månader (95 % KI)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
CR + CRi-frekvens n (%) (95 % KI) DOR, median ^b , månader (95 % KI)	190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; -)	41(28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5)
CR + CRi-frekvens vid insättning av cykel 2, n (%) (95 % KI) p-värde ^a	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
Transfusionsoberoende, blodplättar n (%) (95 % KI) p-värde ^a	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41; 58)
Transfusionsoberoende, röda blodkroppar n (%) (95 % KI) p-värde ^a	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
CR + CRi med MRD ^d n (%) (95 % KI) p-värde ^a	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
Händelsefri överlevnad (EFS) Antal händelser, n (%) EFS, median ^e , månader (95 % KI) Riskkvot (95 % KI) ^c p-värde ^c	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)
	0,63 (0,50; 0,80)	
	< 0,001	
<p>KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellsantalet; DOR = varaktighet av behandlingssvar; EFS = händelsefri överlevnad; MRD = minimal kvarvarande sjukdom, n = antal svar eller antal händelser, - = uppnåddes inte.</p> <p>CR (komplett remission) definierades som ett absolut neutrofilantal > 1 000/mikroliter, blodplättar > 100 000/mikroliter, transfusionsoberoende avseende röda blodkroppar och benmärg med < 5 % blaster. Frånvaro av cirkulerande blastceller och blastceller med auerstavar, frånvaro av extramedullär sjukdom.</p> <p>Transfusionsoberoende definierades som en period på minst 56 dagar i rad (≥ 56 dagar) utan transfusion efter den första dosen av studieläkemedlet och vid eller före den sista dosen av studieläkemedlet + 30 dagar, eller före återfall eller sjukdomsprogression, eller före insättning av efterföljande behandling – beroende på vilket som inföll tidigast.</p>		

^aP-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetisk risk (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering.

^bDOR (varaktighet av behandlingssvar) definierades som tiden från första svaret av CR för DOR för CR, från första svaret av CR eller CRi för DOR för CR + CRi till första datumet för bekräftat morfologiskt återfall, bekräftad progressiv sjukdom eller dödsfall på grund av sjukdomsprogression – beroende på vilket som inträffade tidigast. Medianvärdet för DOR är från Kaplan-Meier estimatet.

^cEstimatet för riskkvoten (venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin) bygger på Cox-modellen för proportionell risk stratifierad efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetik (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering; p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter samma faktorer.

^dCR + CRi med MRD definieras som % av patienterna som uppnådde CR eller CRi och uppvisade ett MRD-svar på $< 10^{-3}$ blastceller i benmärgen enligt bestämning av en standardiserad, central analys av flödescytometri med flera färger.

^eKaplan-Meier estimat.

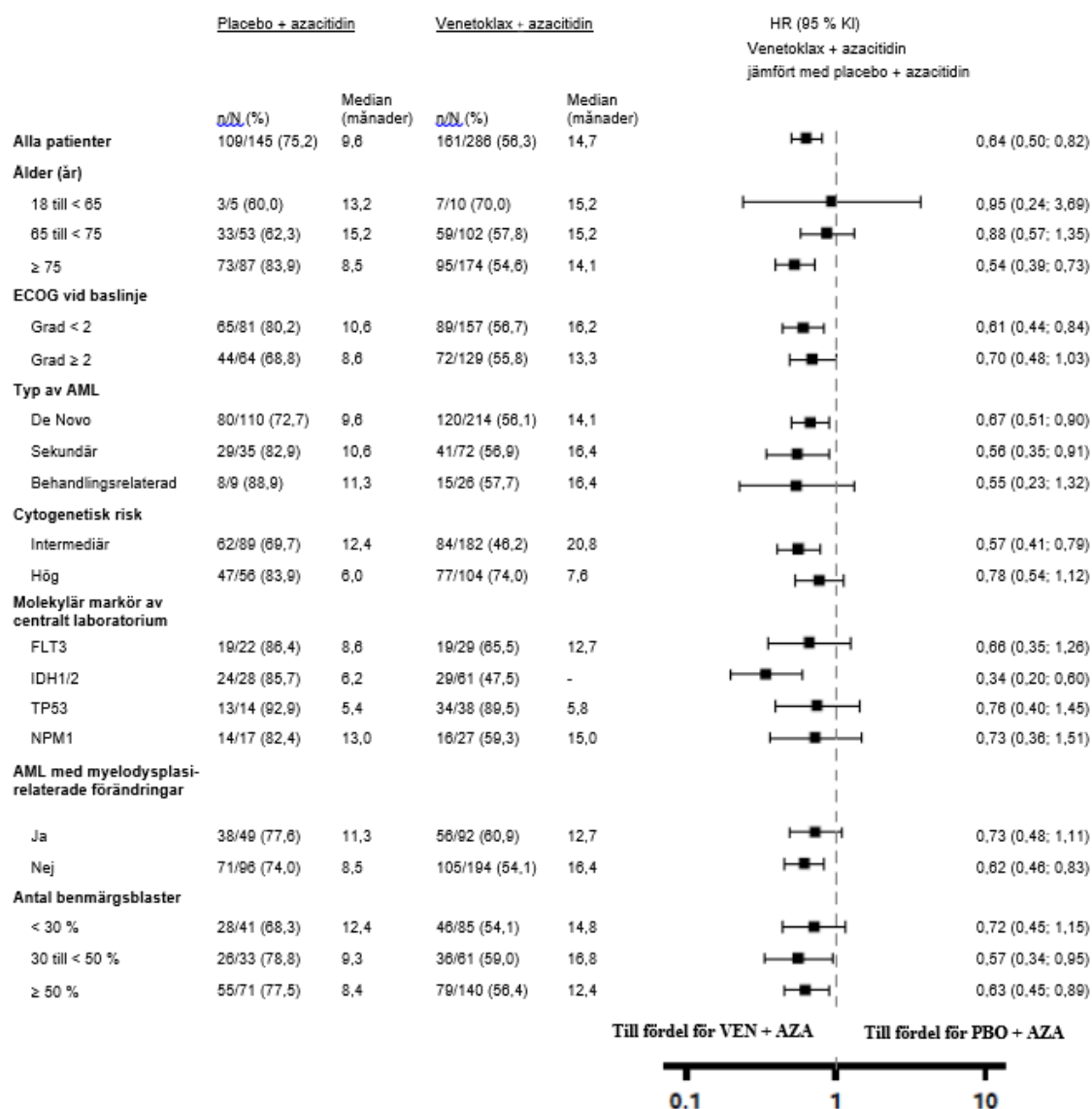
Bland patienterna med *FLT3*-mutation var CR + CRi-frekvensen 72 % (21/29; [95 % KI: 53, 87]) i venetoklax + azacitidin-armen och 36 % (8/22; [95 % KI: 17, 59]) i placebo + azacitidin-armen ($p = 0,021$).

Bland patienterna med *IDH1/IDH2*-mutationer var CR + CRi-frekvensen 75 % (46/61; [95 % KI: 63, 86]) i venetoklax + azacitidin-armen och 11 % (3/28; [95 % KI: 2, 28]) i placebo + azacitidin-armen ($p < 0,001$).

Av de patienter som var transfusionsberoende av röda blodkroppar vid baslinjen och behandlades med venetoklax + azacitidin, blev 49 % (71/144) transfusionsoberoende. Av patienterna som var transfusionsberoende av blodplättar vid baslinjen och behandlades med venetoklax + azacitidin blev 50 % (34/68) transfusionsoberoende.

Mediantiden till första behandlingssvar för CR eller CRi var 1,3 månader (intervall: 0,6–9,9 månader) vid behandling med venetoklax + azacitidin. Mediantiden till bästa svar för CR eller CRi var 2,3 månader (intervall: 0,6–24,5 månader).

Figur 6: Skogsdiagram (forest plot) över total överlevnad i subgrupper från VIALE-A



- = uppnåddes inte.

För det förspecifierade sekundära effektmåttet OS i *IDH1/2*-mutationssubgruppen, $p < 0,0001$ (icke-stratifierat log-rank-test).

Icke-stratifierad riskkvot (HR) visas på x-axeln i logaritmisk skala.

Venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin för behandling av patienter med nydiagnostiserad AML – M14-358

Studie M14-358 var en icke-randomiserad klinisk fas 1/2-studie av venetoklax i kombination med azacitidin ($n = 84$) eller decitabin ($n = 31$) hos patienter med nydiagnostiserad AML som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi. Patienterna fick venetoklax som en daglig titrering till en slutdos på 400 mg per dag. Administreringen av azacitidin i M14-358 liknade den i den randomiserade VIALE-A-studien.

Decitabin 20 mg/m² administrerades intravenöst dag 1–5 av varje 28-dagarscykel med start dag 1 i cykel 1.

Uppföljningstiden var i median 40,4 månader (intervall: 0,7–42,7 månader) för venetoklax + decitabin. Medianåldern på patienterna som behandlades med venetoklax + decitabin var 72 år (intervall: 65–86 år), 87 % var vita, 48 % var män och 87 % hade ECOG-status 0 eller 1. CR + CRi-frekvensen var 74 % (95 % KI: 55, 88) i kombination med decitabin.

Äldre patienter

Av de 194 patienter som tidigare behandlats för KLL och som fick venetoklax i kombination med rituximab, var 50 % 65 år eller äldre.

Av de 107 patienter som utvärderades avseende effekt i M13-982-studien, var 57 % 65 år eller äldre. Av de 127 patienter som utvärderades avseende effekt i M14-032-studien, var 58 % 65 år eller äldre.

Av de 352 patienter som utvärderades avseende säkerhet i 3 öppna monoterapistudier, var 57 % 65 år eller äldre.

Av de 283 patienterna med nydiagnostiserad AML som behandlades i den kliniska studien VIALE-A (venetoklax + azacitidin-armen) var 96 % \geq 65 år och 60 % var \geq 75 år.

Av de 31 patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med decitabin i den kliniska studien M14-358 var 100 % \geq 65 år och 26 % var \geq 75 år.

Inga kliniskt betydande skillnader i säkerhet eller effekt mellan äldre och yngre patienter observerades i kombinations- och monoterapistudierna.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Venclyxto för alla grupper av den pediatrika KLL-populationen (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Venclyxto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för AML (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad oral administrering uppnåddes maximal plasmakoncentration av venetoklax 5–8 timmar efter dosering. Steady state för AUC ökade proportionellt i dosintervallet 150–800 mg. Vid intag av föda med lågt fettinnehåll var medelvärdet för venetoklax (\pm standardavvikelse) steady state C_{\max} $2,1 \pm 1,1$ mikrogram/ml och AUC_{24} var $32,8 \pm 16,9$ mikrogram•h/ml vid doseringen 400 mg en gång dagligen.

Effekter av föda

Vid administrering tillsammans med mat med ett lågt fettinnehåll ökade exponering för venetoklax ca 3,4-faldigt och vid administrering med mat med ett högt fettinnehåll ökade exponeringen för venetoklax 5,1- till 5,3-faldigt, jämfört med administrering under fasta. Det rekommenderas att venetoklax administreras i samband med måltid (se avsnitt 4.2).

Distribution

Venetoklax har hög human plasmaproteinbindning, med en obunden fraktion i plasma $<0,01$ inom koncentrationsintervallet 1–30 mikromolar (0,87–26 mikrogram/ml). Medelvärdet för kvoten blod/plasma var 0,57. Uppskattningen av populationens skenbara distributionsvolym ($V_{d_{ss}}/F$) för venetoklax var inom intervallet 256–321 liter hos patienter.

Biotransformation

Studier *in vitro* visade att venetoklax huvudsakligen metaboliserades av cytokrom P450 CYP3A4. M27 identifierades som den huvudsakliga metaboliten i plasma, med minst 58-faldigt lägre BCL-2-hämmande aktivitet jämfört med venetoklax *in vitro*.

Interaktionsstudier in vitro

Samtidig administrering med CYP- och UGT-substrat

In vitro-studier tyder på att venetoklax varken är en hämmare eller inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Venetoklax är en svag hämmare av CYP2C8, CYP2C9 och UGT1A1 *in vitro*, men förväntas inte orsaka en klinisk relevant hämning. Venetoklax hämmar inte UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7.

Samtidig administrering med transportsubstrat/-hämmare

Venetoklax är ett substrat och en hämmare till P-gp och BCRP samt en svag hämmare till OATP1B1 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Venetoklax förväntas inte hämma OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Den populationsbaserade uppskattningen av den terminala elimineringshalveringstiden för venetoklax var ca 26 timmar. Venetoklax visade minimal ackumulering, med en ackumuleringskvot på 1,30–1,44. Efter en peroral singeldos på 200 mg radiomärkt [¹⁴C]-venetoklax till friska individer, återfanns >99,9 % i feces och <0,1 % av dosen utsöndrades i urinen inom 9 dagar. Oförändrad venetoklax utgjorde 20,8 % av den radioaktiva dosen som utsöndrades i feces. Farmakokinetiken för venetoklax förändras inte över tid.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser på 321 individer med mild njurfunktionsnedsättning (CrCl \geq 60 och <90 ml/min), 219 individer med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCl \geq 30 och <60 ml/min), 5 individer med kraftig njurfunktionsnedsättning (CrCl \geq 15 och <30 ml/min) och 224 individer med normal njurfunktion (CrCl \geq 90 ml/min) visade att exponeringen för venetoklax hos individer med mild, måttlig eller kraftig njurfunktionsnedsättning var i samma nivå som för de med normal njurfunktion. Farmakokinetiken för venetoklax har inte studerats hos individer med CrCl <15 ml/min eller hos patienter på dialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser på 74 individer med lätt leverfunktionsnedsättning, 7 individer med måttlig nedsättning och 442 individer med normal leverfunktion, visade att exponeringen för venetoklax hos individer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion var i samma nivå som för dem med normal leverfunktion. Lätt leverfunktionsnedsättning definierades som normalt totalt bilirubin och asparattransaminas (AST) > den övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller totalt bilirubin >1,0 till 1,5 gånger ULN, måttligt nedsatt leverfunktion definierades som totalt bilirubin >1,5 till 3,0 gånger ULN och gravt nedsatt leverfunktion definierades som totalt bilirubin >3,0 ULN.

I en studie med fokus på nedsatt leverfunktion var venetoklax C_{max} och AUC hos individer med lätt (Child-Pugh A; n=6) eller måttligt (Child-Pugh B; n=6) nedsatt leverfunktion i samma nivå som hos individer med normal leverfunktion efter en engångsdos med 50 mg venetoklax. Hos individer med gravt (Child-Pugh C; n=5) nedsatt leverfunktion var medelvärdet för venetoklax C_{max} i samma nivå som hos individer med normal leverfunktion, men venetoklax AUC_{inf} var i genomsnitt 2,7 gånger högre (intervall: ingen skillnad till 5 gånger högre) än venetoklax AUC_{inf} hos individer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Effekter av ålder, kön, vikt och ras

Enligt resultat från populationsbaserade farmakokinetiska studier har ålder, kön och vikt ingen påverkan på clearance av venetoklax. Exponeringen är 67 % högre hos asiatiska individer än hos individer som inte är asiatiska. Den här skillnaden anses inte vara kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med venetoklax på djur visade en dosberoende reduktion i lymfocyter och ett minskat antal röda blodkroppar. Båda effekterna var reversibla efter att doseringen med venetoklax avslutats. Lymfocyterna återhämtades 18 veckor efter behandlingen. Både B- och T-cellerna påverkades, men den kraftigaste minskningen sågs hos B-cellerna.

Venetoklax orsakade också nekros i enstaka celler i olika vävnader, inklusive gallblåsan och den exokrina delen av bukspottkörteln, utan tecken på störd vävnadsintegritet eller organdysfunktion. Fynden var av graden minimala till milda.

Efter ca 3 månaders daglig dosering till hundar, hade venetoklax orsakat en gradvis ökande missfärgning av pälsen, på grund av utebliven melaninproduktion.

Karcinogenicitet/genotoxicitet

Venetoklax och M27, dess huvudsakliga metabolit hos människa, var inte karcinogena i en sexmånadersstudie på transgena möss (Tg.rasH2) vid perorala doser av venetoklax upp till 400 mg/kg/dag och vid singeldoser av M27 på 250 mg/kg/dag. Exponeringsmarginalerna (AUC), jämfört med klinisk AUC vid 400 mg/dag, var cirka 2 gånger högre för venetoklax och 5,8 gånger högre för M27.

Venetoklax var inte genotoxisk i mutagenicitetsanalyser på bakterier, i analyser på kromosomavvikelser *in vitro* och i studier på mikronukleus i möss *in vivo*. M27-metaboliten visade negativa resultat för genotoxicitet i bakteriella analyser avseende mutagenicitet och kromosomavvikelser.

Reproduktionstoxicitet

Inga effekter på fertilitet observerades i fertilitetsstudier och i studier på tidig embryonal utveckling på han- och honmöss. Testikeltoxicitet (förlust av kön-celler) observerades i generella toxicitetsstudier på hundar vid exponeringar 0,5 till 18 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg. Fyndens reversibilitet har inte påvisats.

I embryofetala utvecklingsstudier på möss förknippades venetoklax med en ökad postimplantationsförlust och minskad fostervikt vid exponering 1,1 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg. Den huvudsakliga metaboliten hos människa, M27, förknippades med postimplantationsförlust och resorptioner vid ca 9 gånger högre AUC-exponering för M27 än den hos människa vid dosen 400 mg venetoklax. Hos kaniner orsakade venetoklax maternell toxicitet, men ingen fostertoxicitet vid exponeringar 0,1 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter

2 år.

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter

2 år.

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Venclyxto filmdragerade tabletter tillhandahålls i blister av PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie med 1, 2 eller 4 filmdragerade tabletter.

Venclyxto 10 mg tabletter

De filmdragerade tablettarna tillhandahålls i kartonger med 10 eller 14 tabletter (i blister med 2 tabletter).

Venclyxto 50 mg tabletter

De filmdragerade tablettarna tillhandahålls i kartonger med 5 eller 7 tabletter (i blister med 1 tablett).

Venclyxto 100 mg tabletter

De filmdragerade tablettarna tillhandahålls i kartonger med 7 (i blister med 1 tablett) eller 14 tabletter (i blister med 2 tabletter), eller som ett multipack med 112 tabletter (4 x 28 tabletter (i blister med 4 tabletter)).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 december 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 6 september 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan användning av Venclyxto i varje medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt samt alla andra aspekter av programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är:

- Att informera hematologer om riskerna med TLS och att de noggrant ska följa dositeringsschemat och riskminimeringsåtgärderna för Venclyxto i den uppdaterade produktresumén.

- Att informera hematologer om att de ska dela ut ett patientkort till alla patienter. Kortet innehåller en lista över symtom på TLS för att göra patienten uppmärksam på att omedelbart söka vård om dessa uppstår samt information om hur patienten kan förebygga TLS.

I varje medlemsland där Venclyxto finns tillgänglig för försäljning ska MAH se till att all hälso- och sjukvårdspersonal (HCP:er) och patienter/vårdare som kan förväntas förskriva, dispensera eller använda Venclyxto har tillgång till/tilldelas följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till läkare
- Informationspaket till patient

Utbildningsmaterial till läkare:

- Produktresumé
- Patientkort

• **Patientkort:**

- Kontaktuppgifter till läkaren som förskrivit venetoklax och till patienten
- Instruktion till patienten om hur risken för TLS kan minimeras
- En lista över symtom på TLS som ska göra patienten uppmärksam på att agera, inklusive att omedelbart söka vård om dessa uppstår
- Instruktioner om att patienten alltid ska ta med sig kortet och visa det för läkare som är inblandade i dennes vård (dvs akutmottagning, osv)
- Information om riskerna för TLS vid behandling med venetoklax till hälso- och sjukvårdspersonal som vårdar patienten.

Informationspaket till patient:

- Bipacksedel

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (5-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclyxto 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (7-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclyxto 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venclyxto 10 mg tabletter
venetoklax

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (5-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

5 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclyxto 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (7-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclxyto 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venclyxto 50 mg tabletter
venetoklax

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie ([logga](#))

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (7-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclxyto 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venclyxto 100 mg tabletter
venetoklax

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (7-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos på **morgonen** med en måltid och vatten. Drick 1,5–2 liter vatten dagligen.
Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclxyto 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG - multipack (med blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 112 (4 x 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclxyto 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**KARTONG multipack (utan blue box)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter
Del av ett multipack, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta din dos vid samma tidpunkt varje dag, med en måltid och vatten. Läs bipacksedeln före användning. Det är viktigt att följa alla instruktioner i avsnittet ”hur du tar” i bipacksedeln.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1138/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

venclxyto 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
venetoklax

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Venclyxto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Venclyxto
3. Hur du tar Venclyxto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Venclyxto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Venclyxto är och vad det används för

Vad Venclyxto är

Venclyxto är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen venetoklax. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”BCL-2-hämmare”.

Vad Venclyxto används för

Venclyxto används för att behandla patienter med

- kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Venclyxto kan ges till dig tillsammans med andra läkemedel eller som enda läkemedel.
- akut myeloisk leukemi (AML). Venclyxto ges till dig tillsammans med andra läkemedel.

KLL är en typ av cancer som påverkar de vita blodkroppar som kallas lymfocyter och lymfknutorna. Vid KLL bildas lymfocyterna för snabbt och lever för länge, vilket gör att det blir för många av dem i blodet.

AML är en typ av cancer som påverkar de vita blodkroppar som kallas myeloidceller. Vid AML blir myeloidcellerna fler och växer mycket snabbt i benmärgen och blodet. Det gör att det blir för många myeloidceller och för få röda blodkroppar i blodet.

Hur Venclyxto fungerar

Venclyxto fungerar genom att blockera ett protein i kroppen som heter ”BCL-2”. Detta protein hjälper cancerceller att överleva. Genom att blockera detta protein dör cancercellerna och antalet minskar. Det bromsar också försämringen av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Venclyxto

Ta inte Venclyxto om:

- du är allergisk mot den aktiva substansen venetoklax eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- du har KLL och tar några av de läkemedel som anges nedan när du börjar behandlingen eller medan dosen gradvis ökas (oftast under 5 veckor). Detta beror på att allvarliga och livshotande biverkningar kan uppkomma om Venclyxto tas samtidigt som dessa läkemedel:
 - itraconazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol mot svampinfektioner
 - klaritromycin mot bakterieinfektioner
 - ritonavir mot HIV-infektion.

Fråga din läkare om du kan börja använda dessa läkemedel igen när din dos av Venclyxto har ökat till full standarddos.

- du tar ett växtbaserat läkemedel som kallas johannesört och som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Venclyxto.

Det är viktigt att du informerar läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om alla läkemedel du tar, inklusive receptbelagda och receptfria läkemedel, vitaminer och växtbaserade kosttillskott. Det kan hända att din läkare ber dig att sluta använda vissa läkemedel när du börjar ta Venclyxto och under de första dagarna eller veckorna medan din dos ökas till full standarddos.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Venclyxto om:

- du har njurproblem eftersom du kan ha ökad risk för en biverkan som kallas tumörlyssyndrom
- du har leverproblem eftersom du kan ha ökad risk för biverkningar. Din läkare kan behöva sänka din dos av Venclyxto
- du tror att du har en infektion, har haft en infektion länge eller flera upprepade infektioner
- du ska vaccineras.

Om något av ovanstående gäller dig eller om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Tumörlyssyndrom

Vissa personer kan under behandling utveckla onormala nivåer av vissa kroppssalter (såsom kalium och urinsyra) i blodet på grund av att cancercellerna bryts ner så snabbt. Detta kan leda till förändringar i njurfunktion, onormala hjärtslag eller krampanfall. Detta kallas tumörlyssyndrom (TLS). Det finns risk för TLS under de första dagarna eller veckorna av behandling med Venclyxto medan dosen ökas.

Följande gäller om du har KLL

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kommer att ta blodprover för att kontrollera tecken på TLS.

Innan du börjar behandlingen med Venclyxto kommer din läkare även att ge dig läkemedel som motverkar att urinsyra ansamlas i kroppen.

Genom att dricka mycket vatten, minst 1,5 till 2 liter om dagen, hjälper du kroppen att göra sig av med cancercellernas nedbrytningsprodukter via urinen och det kan minska risken för TLS (se avsnitt 3).

Tala genast om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av de symtom på TLS som anges i avsnitt 4.

Om det finns risk för att du ska få TLS kan du behöva behandlas på sjukhus så att du kan få vätska i en ven om det behövs, lämna blodprover oftare och kontrolleras för biverkningar. Detta görs för att du ska kunna fortsätta ta detta läkemedel på ett säkert sätt.

Följande gäller om du har AML

Du kanske kommer att behandlas på sjukhus där en läkare eller sjuksköterska ser till att du har tillräckligt med vatten/vätska, ger dig läkemedel för att förhindra ansamling av urinsyra i kroppen och tar blodprover innan du börjar ta Venclyxto, medan de ökar din dos och när du börjar ta hela dosen.

Barn och ungdomar

Venclyxto ska inte användas av barn och ungdomar. Detta beror på att det inte har studerats i dessa åldersgrupper.

Andra läkemedel och Venclyxto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan öka eller minska mängden venetoklax i ditt blod:

- läkemedel mot svampinfektioner – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol
- antibiotika för behandling av bakterieinfektioner – ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin eller rifampicin
- läkemedel för att förebygga krampanfall eller för behandling av epilepsi – karbamazepin, fenytoin
- läkemedel mot HIV-infektion – efavirenz, etravirin, ritonavir
- läkemedel för behandling av högt blodtryck eller kärlkramp – diltiazem, verapamil
- läkemedel som sänker kolesterolnivåerna i blodet – kolestyramin, kolestipol, kolesevelam
- ett läkemedel som används för att behandla en lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertoni – bosentan
- ett läkemedel som används för att behandla sömnstörning (narkolepsi) som kallas modafinil
- ett växtbaserat läkemedel som kallas johannesört

Din läkare kan behöva ändra din dos av Venclyxto.

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom Venclyxto kan påverka deras effekt:

- läkemedel som förhindrar att blodet stelnar, warfarin, dabigatran
- ett läkemedel som kallas digoxin och som används för att behandla hjärtproblem
- ett läkemedel som kallas everolimus och som används mot cancer
- ett läkemedel som kallas sirolimus och som används för att förhindra avstötning av organ
- läkemedel som kallas statiner och som sänker kolesterolnivåerna i blodet

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana samt växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Detta beror på att Venclyxto kan påverka effekten av vissa andra läkemedel. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka effekten av Venclyxto.

Venclyxto med mat och dryck

Ät inte produkter med grapefrukt, pomerans (en citrusfrukt med bitter smak) eller stjärnfrukt (carambola) medan du tar Venclyxto. Detta innefattar att äta frukterna, dricka juice av dem eller ta ett kosttillskott där de ingår. Detta beror på att de kan öka mängden venetoklax i ditt blod.

Graviditet

- Du får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.
- Venclyxto ska inte användas under graviditet. Det finns inga uppgifter om hur säkert det är att behandla gravida kvinnor med venetoklax.

Preventivmedel

- Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under och upp till minst 30 dagar efter avslutad behandling med Venclyxto för att undvika graviditet. Om du använder p-piller eller andra hormonella preventivmetoder måste du dessutom använda en barriärmetod (t ex kondom). Detta eftersom effekten av p-piller eller andra hormonella preventivmetoder kan påverkas av Venclyxto.
- Tala genast om för läkare om du blir gravid medan du tar detta läkemedel.

Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel. Det är okänt om den aktiva substansen i Venclyxto utsöndras i bröstmjölk.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att Venclyxto kan orsaka infertilitet hos män (få eller inga spermier). Detta kan påverka din möjlighet att skaffa barn. Fråga läkare om råd gällande att spara sperma innan du börjar behandlingen med Venclyxto.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött eller yr efter du tagit Venclyxto, vilket kan påverka din förmåga att köra bil och använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Venclyxto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Följande gäller om du har KLL

Du kommer att börja behandlingen med en låg dos Venclyxto i 1 vecka. Läkaren ökar gradvis dosen under de följande 4 veckorna tills du når full standarddos. Under de första 4 veckorna får du en ny förpackning varje vecka.

- startdosen är 20 mg (två 10 mg tabletter) en gång dagligen i 7 dagar.
- dosen ökas till 50 mg (en 50 mg tablett) en gång dagligen i 7 dagar.
- dosen ökas till 100 mg (en 100 mg tablett) en gång dagligen i 7 dagar.
- dosen ökas till 200 mg (två 100 mg tabletter) en gång dagligen i 7 dagar.
- dosen ökas till 400 mg (fyra 100 mg tabletter) en gång dagligen i 7 dagar
 - När du får Venclyxto som enda behandling fortsätter du med dosen 400 mg dagligen, vilket är standarddosen, så länge det behövs.
 - När du får Venclyxto tillsammans med rituximab kommer du få den dagliga dosen på 400 mg i 24 månader.
 - När du får Venclyxto tillsammans med obinutuzumab kommer du få den dagliga dosen på 400 mg i ungefär 10 månader.

Din dos kan behöva justeras på grund av biverkningar. Läkaren kommer att informera dig om vilken dos du ska ta.

Följande gäller om du har AML

Du påbörjar behandlingen med Venclyxto vid en lägre dos. Läkaren ökar dosen gradvis varje dag under de första 3 dagarna. Efter 3 dagar tar du hela standarddosen. Dosen (tabletterna) tas en gång per dag.

Läkaren kommer att ge dig Venclyxto tillsammans med ett annat läkemedel (azacitidin eller decitabin).

Doserna anges i tabellen nedan

Dag	Daglig dos av Venclyxto
1	100 mg (en 100 mg tablett)
2	200 mg (två 100 mg tabletter)
3 och därefter	400 mg (fyra 100 mg tabletter)

Du fortsätter att ta full dos av Venclyxto tills din AML försämras eller tills du inte kan ta Venclyxto för att du har fått allvarliga biverkningar.

Hur du tar Venclyxto

- Ta tabletterna i samband med måltid vid ungefär samma tid varje dag
- Svälj tabletterna hela med ett glas vatten
- Tugga inte, krossa inte eller dela inte tabletterna
- Under de första behandlingsdagarna eller -veckorna medan dosen ökas ska du ta tabletterna på morgonen för att underlätta uppföljande blodprovstagning, om det behövs.

Om du kräks efter att ha tagit Venclyxto ska du inte ta någon extra dos den dagen. Ta nästa dos vid den vanliga tiden nästa dag. Tala med läkaren om du har problem att ta detta läkemedel.

Drick mycket vatten

Följande gäller om du har KLL

Det är väldigt viktigt att du dricker mycket vatten medan du tar Venclyxto under de första 5 veckorna av behandlingen. Det hjälper till att avlägsna cancercellernas nedbrytningsprodukter från blodet via urinen.

Du ska börja med att dricka minst 1,5 till 2 liter vatten dagligen, två dagar innan du börjar ta Venclyxto. Du kan även räkna in alkoholfria och koffeinfria drycker i den mängden, men drick inte juice med grapefrukt, pomerans eller stjärnfrukt (carambola). Du ska fortsätta dricka minst 1,5 till 2 liter vatten den dag du börjar ta Venclyxto. Drick samma mängd vatten (minst 1,5 till 2 liter dagligen) två dagar innan och samma dag som din dos ökas.

Om läkaren tror att det finns risk att du ska få TLS kan du behöva behandlas på sjukhus så att du kan få extra vätska i en ven om det behövs, lämna blodprover oftare och övervakas för biverkningar. Detta görs för att kontrollera att du kan fortsätta ta detta läkemedel på ett säkert sätt.

Följande gäller om du har AML

Det är mycket viktigt att du dricker mycket vatten när du tar Venclyxto, särskilt när du påbörjar behandlingen och höjer dosen. Att dricka vatten hjälper till att avlägsna cancercellernas nedbrytningsprodukter från blodet via urinen. Om du är på sjukhus kan en läkare eller sjuksköterska ge dig vätska i en ven om det behövs för att se till att detta händer.

Om du har tagit för stor mängd av Venclyxto

Om du tar för stor mängd Venclyxto ska du genast kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller söka vård på sjukhus. Ta med tabletterna och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta Venclyxto

- Om det är mindre än 8 timmar sedan du normalt skulle ha tagit din dos ska du ta den så snart som möjligt.
- Om det är mer än 8 timmar sedan du normalt skulle ha tagit din dos ska du inte ta dosen den dagen. Ta din vanliga dos som planerat nästa dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Sluta inte att ta Venclyxto

Sluta inte att ta detta läkemedel annat än om läkaren säger åt dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande allvarliga biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Tumörlyssyndrom (vanlig – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Sluta ta Venclyxto och sök omedelbart medicinsk vård om du får något av symtomen på TLS:

- feber eller frossa
- känner dig illamående eller kräks
- känner dig förvirrad
- känner att du har svårt att andas
- oregelbunden hjärtrytm
- mörk eller grumlig urin
- känner dig ovanligt trött
- muskelsmärta eller obehag i lederna
- kramper eller krampanfall
- magsmärta och uppsvälldhet

Lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) och infektioner (mycket vanlig – kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Läkaren kommer att kontrollera dina blodvärden under behandlingen med Venclyxto. Lågt antal vita blodkroppar kan öka risken för infektion. Tecken på infektion kan vara feber, frossa, svaghetskänsla eller förvirring, hosta, smärta eller sveda när man kissar. Vissa infektioner kan vara allvarliga och leda till dödsfall. Tala genast om för läkare om du får tecken på en infektion medan du tar detta läkemedel.

Tala om för läkare om du får någon av följande biverkningar:

Följande gäller om du har KLL

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- lunginflammation
- övre luftvägsinfektion – tecknen är bland annat rinnsnuva, halsont eller hosta
- diarré
- känner dig illamående eller kräks
- förstoppning
- känner dig trött

Blodprover kan även visa

- minskat antal röda blodkroppar
- minskat antal vita blodkroppar, så kallade lymfocyter
- förhöjd kaliumhalt
- förhöjd halt av ett kroppssalt (elektrolyt) som kallas fosfat
- sänkt kalciumhalt

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarlig infektion i blodet (sepsis)
- urinvägsinfektion
- lågt antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)

Blodprover kan även visa:

- förhöjd kreatininhalt
- förhöjd ureahalt

Följande gäller om du har AML

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- känner dig illamående eller kräks
- diarré
- munsår
- känner dig trött eller svag
- infektion i lunga eller blod
- nedsatt aptit
- ont i lederna
- yrsel eller svimning
- huvudvärk
- andnöd
- blödning
- lågt blodtryck
- urinvägsinfektion
- viktnedgång
- ont i magen (buksmärta)

Blodprover kan även visa

- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- minskat antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- högre nivå av totalt bilirubin
- låg nivå av kalium i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- gallstenar eller gallblåseinfektion

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Venclyxto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är venetoklax.

- Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller 10 mg venetoklax.
- Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller 50 mg venetoklax.
- Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax.

Övriga innehållsämnen är:

- I tablettkärnan: kopovidon (K 28), polysorbat 80 (E433), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii)), natriumstearylfumarat.

I filmdrageringen:

- Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter: gul järnoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter: gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter: gul järnoxid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Venclyxto 10 mg filmdragerad tablett är ljusgul, rund, 6 mm i diameter, med V på ena sidan och 10 på den andra sidan.

Venclyxto 50 mg filmdragerad tablett är beige, avlång, 14 mm lång, med V på ena sidan och 50 på andra sidan.

Venclyxto 100 mg filmdragerad tablett är ljusgul, avlång, 17,2 mm lång, med V på ena sidan och 100 på andra sidan.

Venclyxto-tabletterna är förpackade i blister i följande kartonger:

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter:

- 10 tabletter (5 blister med 2 tabletter vardera)
- 14 tabletter (7 blister med 2 tabletter vardera)

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter:

- 5 tabletter (5 blister med 1 tablett vardera)
- 7 tabletter (7 blister med 1 tablett vardera)

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter:

- 7 tabletter (7 blister med 1 tablett vardera)
- 14 tabletter (7 blister med 2 tabletter vardera)
- 112 (4 x 28) tabletter (4 kartonger med 7 blister som innehåller 4 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.