

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

Ljusbult, 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

Ljusbult, 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 rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med venetoklax ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel.

Dosering

Dostitreringsschema

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

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

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

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).

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

Venetoklax ska 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.

Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)

Venetoklax kan orsaka en snabb minskning av tumören, vilket medför en risk för TLS under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. 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.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom. Patienter med hög tumörbörda (t ex någon lymfkörtel med en diameter ≥ 5 cm eller ett högt absolut lymfocytantal [absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$]) löper ökad risk för TLS när de påbörjar behandling med venetoklax. Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] < 80 ml/min) ökar risken ytterligare. 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. De förebyggande åtgärderna som beskrivs nedan ska följas. Intensivare åtgärder ska sättas in om den övergripande risken ökar.

Hydrering

Patienterna ska vara väl hydrerade under dostitreringsfasen för att minska risken för TLS. Patienterna ska instrueras att dricka mycket vatten varje dag, 2 dagar innan och under hela dostitreringsfasen. Patienterna ska särskilt uppmanas att dricka 1,5–2 liter vatten dagligen, 2 dagar innan behandlingen sätts in samt på dagen då första dosen ges och att detta ska upprepas inför och vid varje efterföljande dosökning. Intravenös vätsketillförsel ska administreras om så är indicerat, baserat på den övergripande risken för TLS eller till patienter som inte kan bibehålla en tillräcklig vätskenivå via oralt intag.

Läkemedel mot hyperurikemi

Läkemedel mot hyperurikemi ska ges 2–3 dagar innan venetoklax sätts in till patienter med hög nivå av urinsyra eller med risk för TLS och kan fortsätta att ges under hela titreringsfasen.

Laboratorieanalyser

Innan dosering: Kontroll av blodkemi ska göras på alla patienter innan den första dosen för att bedöma njurfunktion och korrigera eventuella redan existerande avvikelser. Kontroll av blodkemi ska göras på nytt innan varje efterföljande dosökning under titreringsfasen.

Efter dosering: För patienter med risk för TLS ska kontroll av blodkemi göras 6–8 timmar samt 24 timmar efter den första dosen av venetoklax. Avvikande elektrolytvärden ska korrigeras omedelbart. Nästa dos av venetoklax ska inte ges förrän efter bedömning av blodkemivärdena från 24-timmarsmätningen. Samma kontrollschema ska följas när dosen 50 mg sätts in och därefter även vid varje efterföljande dosökning för patienter med bibehållen risk.

Sjukhusinläggning

Vissa patienter, särskilt de med förhöjd risk för TLS, kan enligt läkarens bedömning kräva sjukhusinläggning samma dag som första dosen av venetoklax ska ges, för intensivare profylax och övervakning under de första 24 timmarna (se avsnitt 4.8). Sjukhusinläggning ska övervägas vid varje efterföljande dosökning utifrån en ny riskbedömning.

Dosändringar vid tumörlyssyndrom

Om förändringar i patientens blodkemi tyder på TLS ska nästa dags dos av venetoklax inte ges. Vid korrigerande inom 24 till 48 timmar efter den senaste dosen kan behandling med samma dos av venetoklax återupptas. I de fall klinisk TLS eller förändringar i blodkemi kräver mer än 48 timmars korrigeringsstid ska en lägre dos ges när behandlingen återupptas (se tabell 2). När behandlingen med

venetoklax återupptas efter ett avbrott på grund av TLS ska instruktionerna för prevention av TLS följas (se ”Prevention av tumörlyssyndrom” ovan).

Dosändringar vid övrig toxicitet

Behandlingen med Venclyxto ska avbrytas vid icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4, neutropeni av grad 3 eller 4 med infektion eller feber, eller vid hematologisk toxicitet av grad 4, förutom lymfopeni. När toxiciteten återgått till grad 1 eller till ursprungsnivå (återhämtning), kan behandling med samma dos av venetoklax återupptas. Om toxiciteten återkommer (och vid alla eventuella efterföljande fall) ska riktlinjerna för dosminskning i tabell 2 följas när venetoklax återinsätts efter korrigerig. En större dosminskning kan göras baserat på läkarens bedömning. För patienter som kräver en minskning av dosen till mindre än 100 mg under mer än 2 veckor, ska utsättning av venetoklax övervägas.

Tabell 2. Dosminskning vid TLS och övrig toxicitet

Dos vid avbrott (mg)	Dos vid återinsatt behandling (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aDen 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 dositeringsveckorna eller längre än 2 veckor efter avslutad dositeringsfas, ska risken för TLS bedömas på nytt för att bestämma om en lägre dos krävs när behandlingen återupptas (antingen alla eller vissa nivåer av dositeringen, se tabell 2).

Dosändringar vid samtidigt intag av CYP3A-hämmare

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

Initiering och titreringsfas

Samtidigt intag av venetoklax och starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfasen är kontraindicerat (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Samtidigt intag av venetoklax och måttliga CYP3A-hämmare ska undvikas vid behandlingsstarten och under dositeringsfasen. Alternativa behandlingar ska övervägas. Om en måttlig CYP3A-hämmare krävs ska startdosen samt titreringsdoserna av venetoklax minskas med minst 50 %. Patienterna ska övervakas noggrannare för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Efter slutförd titreringsfas

För patienter som står på en stadig, daglig dos av Venclyxto, ska dosen av venetoklax minskas med 50 % vid samtidigt intag med måttliga CYP3A-hämmare och med 75 % vid samtidigt intag med starka CYP3A-hämmare. 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 kan återupptas 2 till 3 dagar efter utsättning av hämmaren (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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

Inga dosjusteringar krävs vid mild till måttlig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min och < 90 ml/min) (se avsnitt 5.2). Patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) kan kräva intensivare förebyggande behandling och övervakning för att minska risken för TLS vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se "Prevention av tumörlyssyndrom" ovan). Säkerheten hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) eller för de som står på dialys har inte fastställts och det finns ingen rekommenderad dos för dessa patienter. Venetoklax ska endast ges till patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning 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).

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 dostitreringsfasen (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).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Venclyxto filmdragerade tabletter är avsedda för oral 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 dostitreringsfasen 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.

Samtidigt intag av starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig användning av preparat med johannesört (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom, inklusive fatala fall, har förekommit vid behandling med venetoklax hos patienter med hög tumörbörda som tidigare behandlats mot KLL.

Venetoklax kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för TLS under den initiala dositeringsfasen på 5 veckor. 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.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom. Patienter med hög tumörbörda (t ex någon lymfkörtel med en diameter ≥ 5 cm eller högt absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$), löper ökad risk för TLS när de påbörjar behandling med venetoklax. Nedsatt njurfunktion ($CrCl < 80$ ml/min) ökar risken ytterligare. Patienterna 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. Behandlingen bör avbrytas om så krävs (se avsnitt 4.2). Kraftigare åtgärder (intravenös hydrering, tät övervakning samt sjukhusinläggning) ska sättas in om den övergripande risken ökar. Instruktionerna i stycket "Prevention av tumörlyssyndrom" 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

Neutropeni av grad 3 eller 4 har rapporterats hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudien med rituximab (GO28667/MURANO) och i monoterapistudierna (se avsnitt 4.8). 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 dödligt utfall, har rapporterats. Understödjande behandling, inklusive antimikrobiella medel vid tecken på infektion, ska övervägas.

Immunisering

Säkerhet och effekt vid immunisering med levande, försvagade vacciner under eller efter behandling med venetoklax har inte studerats. Levande vacciner 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 tidigare behandlade patienter med Non-Hodgkins lymfom (NHL), 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 i 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.

Samtidig användning av venetoklax och starka CYP3A-hämmare (t ex itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir) vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen är kontraindicerat på grund av den ökade risken för TLS (se avsnitt 4.3).

Vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen ska samtidig användning av venetoklax och måttliga CYP3A-hämmare (t ex ciprofloxacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) undvikas. Alternativa behandlingar ska övervägas. Om en måttlig CYP3A-hämmare måste användas ska startdosen av venetoklax samt doserna under titreringsfasen (se avsnitt 4.2) minskas med minst 50 %. Patienterna ska övervakas noggrannare med avseende på tecken och symptom på TLS.

För patienter som har avslutat dostitreringsfasen och står på en stabil, daglig dos av venetoklax, ska dosen av venetoklax minskas med 50 % vid samtidigt intag av måttliga CYP3A-hämmare och med 75 % vid samtidigt intag av starka CYP3A-hämmare. 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 kan 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 rifampin, 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 dostitreringsfasen 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 rifampin, 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, rifampin) 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 bör produktresumén för gallsyrabindaren följas för att minska interaktionsrisken. Venetoklax ska administreras minst 4–6 timmar efter bindaren.

Substanter 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 dabigatranexetil), 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 bröstmjolk 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 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

Den övergripande säkerhetsprofilen hos Venclyxto baseras på data från 546 patienter med KLL som i kliniska studier behandlats med venetoklax i kombination med rituximab eller som monoterapi. Säkerhetsanalysen inkluderade patienter från en fas 3-studie (MURANO), två fas 2-studier (M13-982 and M14-032) och en fas 1-studie (M12-175). 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 efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, med venetoklax som monoterapi (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$), oavsett grad, hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudien med 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 ($\geq 2\%$) hos patienter som fått venetoklax i kombination med rituximab var lunginflammation, febril neutropeni och TLS. I mono-terapistudierna var de vanligaste allvarliga biverkningarna ($\geq 2\%$) lunginflammation och febril neutropeni.

Biverkningar i tabellform

Frekvenserna av de biverkningar som rapporterats med venetoklax listas i tabell 3. 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.

Tabell 3. Biverkningar som rapporterats hos patienter med KLL som behandlats med venetoklax.

Organsystem	Frekvens (alla grader)^a	Biverkningar	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	Tumörlyssyndrom Hyperurikemi	Tumörlyssyndrom Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalcemi
	Mindre vanliga		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	Förhöjt serumkreatinin	
	Mindre vanliga		Förhöjt serumkreatinin

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

Behandlingsavbrott och dosminskning på grund av biverkningar

Behandlingsavbrott på grund av biverkningar förekom hos 16 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med rituximab i MURANO-studien. I studierna med venetoklax som monoterapi avslutade 11 % av patienterna behandlingen på grund av biverkningar.

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom är en viktig identifierad risk vid insättning av venetoklax. 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 de 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 %.

Neutropeni

Neutropeni är en känd risk vid behandling med Venclyxto. 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 avbröt 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.

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 och 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-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

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 Venclyxto + rituximab mot bendamustin + rituximab (BR) hos patienter som tidigare behandlats mot KLL. Patienterna i Venclyxto + rituximab-armen avslutade dositeringsschemat 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 dositeringsschemat 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 % FCR). Vid baslinjen hade 46,6 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och 67,7 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. 17p

deletion förekom hos 26,9 % av patienterna, *TP53*-mutation hos 26,3%, 11q deletion hos 36,5% och icke-muterad *IgVH*-gen hos 68,3%. Uppföljningstiden till den första analysen var i median 23,8 månader (intervall: 0,0 till 37,4 månader).

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

Resultaten för effektmåttet PFS vid den förspecificerade primära analysen (brytdatum 8 maj 2017) redovisas i Tabell 4.

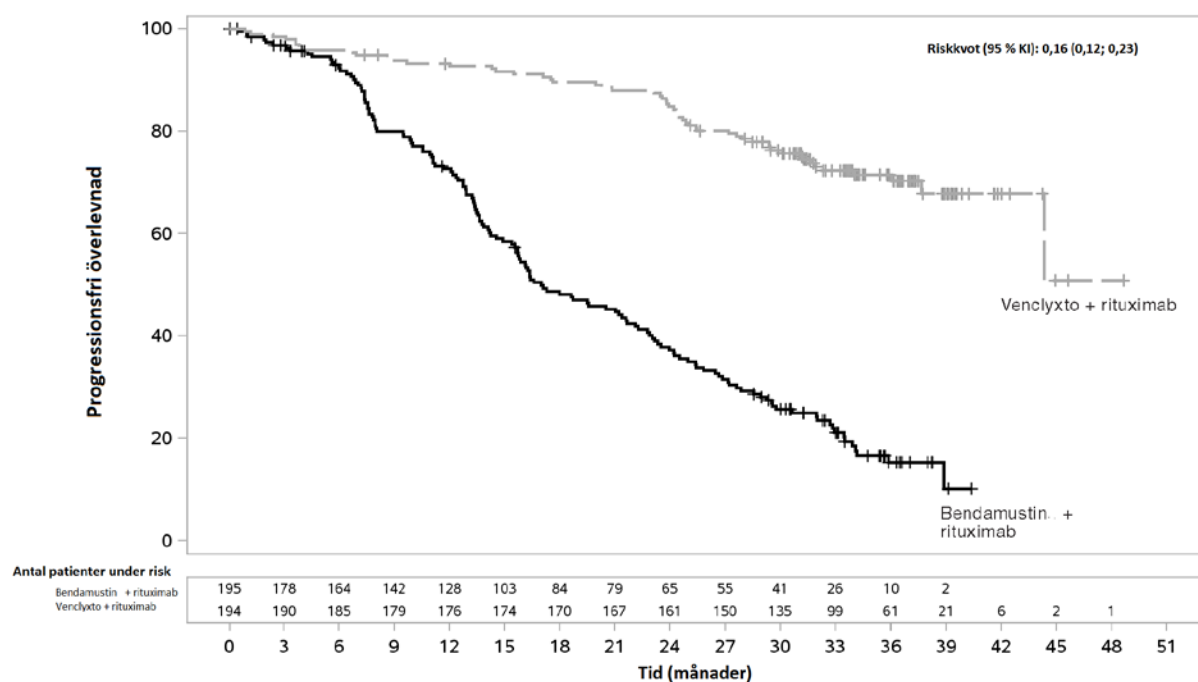
Tabell 4: Prövarbedömd progressionsfri överlevnad hos patienter som tidigare behandlats för KLL i MURANO.

	Venetoklax + rituximab n = 194	Bendamustin + rituximab n = 195
Antal fall (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Sjukdomsprogression	21	98
Dödsfall	11	16
Median, månader (95 % KI)	NR	17,0 (15,5; 21,6)
Risikkvot (95 % KI)	0,17 (0,11; 0,25)	
p-värde ^a	<0,0001	
PFS 12-månadersbedömning (95 % KI)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
PFS 24-månadersbedömning (95 % KI)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)
KI = Konfidensintervall; NR = ej uppnått ^a Stratifierat p-värde.		

Vid en uppdaterad effektanalys av alla patienter som avslutat behandling (brytdatum 8 maj 2018 och mediantid för uppföljning på 36 månader) var PFS vid 36-månader estimerat till 71,4 % [95 % KI: 64,8, 78,1] i venetoklax + rituximab-armen och 15,2 % [95 % KI: 9,1, 21] i bendamustin + rituximab-armen. Kaplan-Meier kurvor av prövarbedömd PFS från den uppdaterade effektanalysen visas i Figur 1.

Totalt fullföljde 130 patienter i venetoklax + rituximab-armen den 2-åriga behandlingen med venetoklax utan progression. Av de 130 patienterna, fullföljde 92 patienter en 6-månaders uppföljning efter avslutad behandling. Estimerad PFS, 6 månader efter avslutad behandling, var 92 %.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (i intent-to-treat populationen) i MURANO (brytdatum 8 maj 2018)



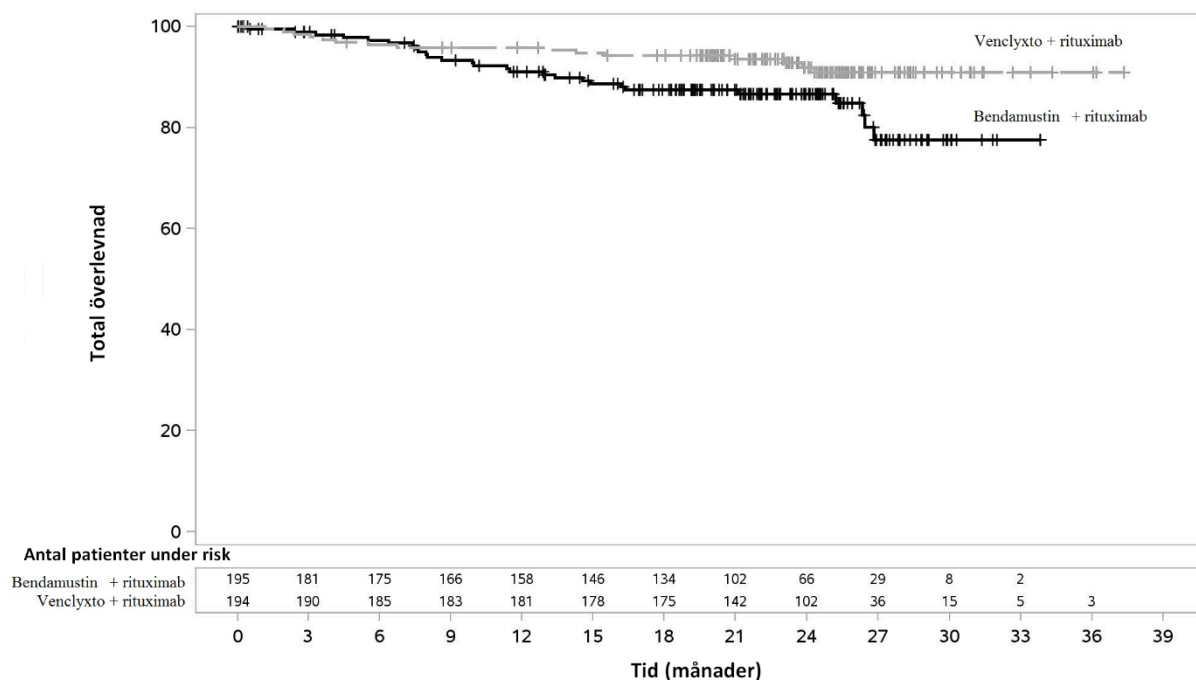
Effektresultat från den förspecifierade primära analysen (brytdatum 8 maj 2017) utvärderades även av en oberoende granskningskommitté (IRC) och visade en statistisk signifikant riskminskning för progression eller dödsfall med 81 % för patienter som behandlats med venetoklax + rituximab (riskkvot: 0,19 [95 % KI: 0,13, 0,28]; $P < 0,0001$). Ytterligare effektresultat för den förspecifierade primära analysen visas i Tabell 5, Figur 2 och Figur 3.

Tabell 5. Ytterligare effektresultat i MURANO

Effektmått	Prövarens bedömning		Bedömning av IRC	
	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195
Svarsfrekvens				
ORR, % (95 % KI)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5 ^a	68,2 ^a
Andel MRD-negativa vid avslutad kombinationsbehandling^b				
Perifert blod, % (95 % KI) ^c	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	NA	NA
Benmärg, % (95 % KI) ^d	15,5 (10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	NA	NA
Total överlevnad^e				
Antal händelser (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Risikkvot (95 % KI)	0,48 (0,25; 0,90)			
Tid till nästa leukemibehandling				
Antal händelser (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Median, månader (95 % KI)	NR	26,4	NA	NA
Risikkvot	0,19 (0,12; 0,31)		NA	
<p>CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning; IRC = oberoende utvärderingskommitté; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; nPR = nodulär partiell remission; NA = ej tillgängligt; NR = ej uppnått; ORR = total svarsfrekvens (CR + CRi + nPR + PR); PR = partiell remission.</p> <p>^aSkillnaden i bedömningen av komplett remission mellan den oberoende kommittén och prövaren 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.</p> <p>^b Minimal kvarvarande sjukdom utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktion (ASO-PCR) och/eller flödescytometri. Gränsvärdet för negativt utfall var 1 KLL-cell per 10⁴ leukocyter.</p> <p>^c Av de med tillgängliga MRD- resultat i perifert blod, var 72,5 % (121/167) i venetoklax + rituximab-armen och 20 % (26/128) i bendamustin + rituximab-armen, MRD-negativa.</p> <p>^d Av de med tillgängliga MRD- resultat i benmärg, var 76,9 % (30/39) i venetoklax + rituximab-armen och 6,7 % (2/30) i bendamustin + rituximab-armen MRD-negativa.</p> <p>^e Data för total överlevnad är omogen.</p>				

Medianvärdet för varaktighet av behandlingssvar (DOR) hade inte uppnåtts efter en uppföljning på cirka 23,8 månader i median.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i MURANO.



Resultat från subgruppsanalyser

Den observerade fördelen i PFS med venetoklax + bendamustin jämfört med bendamustin + rituximab var konsekvent över alla subgrupper av de utvärderade patienterna, inklusive ålder (< 65, ≥ 65 år och < 75, ≥ 75 år), antal tidigare behandlingar (1, >1), bulkig sjukdom (< 5 cm, ≥ 5 cm), 17p deletion, 11q-deletion, *TP53*-mutation, *IgVH*-mutation samt att vara refraktär jämfört med att ha fått relaps efter den senaste behandlingen (Figur 3).

Figur 3. Skogsdiagram (forest plot) över prövarbedömd PFS i subgrupper från MURANO

Subgrupper	Total n	Bendamustin+ rituximab (n=195)		Venetoklax+ rituximab (n=194)		Riskkvot	95% Wald KI	Venetoklax+ rituximab bättre	Bendamustin+ rituximab bättre
		n	Median (månader)	n	Median (månader)				
Alla patienter	389	195	17,0	194	NE	0,17	(0,12; 0,26)		
Kromosom 17p-deletion (central)									
Normal	250	123	21,4	127	NE	0,19	(0,12; 0,32)		
Onormal	92	46	15,4	46	NE	0,13	(0,05; 0,29)		
p53-mutation									
Icke-muterad	277	133	21,2	144	NE	0,15	(0,09; 0,25)		
Muterad	99	51	12,9	48	NE	0,19	(0,10; 0,36)		
Åldersgrupp 65 (år)									
< 65	186	89	15,4	97	NE	0,11	(0,06; 0,21)		
≥ 65	203	106	21,7	97	NE	0,24	(0,14; 0,41)		
Åldersgrupp 75 (år)									
< 75	336	171	16,4	165	NE	0,17	(0,11; 0,26)		
≥ 75	53	24	22,9	29	NE	0,23	(0,08; 0,64)		
Antal tidigare behandlingar									
1	228	117	16,6	111	NE	0,14	(0,08; 0,24)		
> 1	161	78	17,0	83	NE	0,24	(0,13; 0,42)		
Bulkig sjukdom (lymfkörtlar med störst diameter)									
< 5 cm	197	97	17,0	100	NE	0,13	(0,07; 0,24)		
≥ 5 cm	172	88	15,7	84	NE	0,24	(0,14; 0,40)		
IgVH mutationsstatus									
Muterad	104	51	22,9	53	NE	0,11	(0,04; 0,31)		
Icke-muterad	246	123	15,7	123	NE	0,16	(0,10; 0,26)		
Refraktär mot/relaps efter senaste behandling									
Refraktär	59	29	13,6	30	NE	0,32	(0,15; 0,70)		
Relaps	330	166	18,6	164	NE	0,14	(0,09; 0,23)		

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 dositreringsschema 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 nukleosidanalog, 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 icke-muterad *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 total svarsfrekvens (ORR) och utvärderades av en oberoende granskningskommitté (IRC), utifrån de uppdaterade riktlinjer (2008) som tagits fram av NCI-WG, vid IWCLL. Effektsresultaten redovisas i tabell 6. Effektdata visas för 107 patienter med brytdatum den 30 april 2015. Ytterligare 51 patienter inkluderades i en utökad kohortstudie avseende säkerhet. Prövarens bedömning av effektsresultaten 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 6. Effektsresultat 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	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24-månadersbedömning	NA	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 komplett remission (CR), komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CRi) eller partiell remission (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 utifrån 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). Kromosomavvikelsena var 11q-deletion (34 %, 43/127), 17p-deletion (40 %, 50/126), TP53-mutation (38 %, 26/68) och icke-muterad 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 nukleosidanalog, 86 % rituximab, 39 % andra monoklonala antikroppar och 72 % alkylerande 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 7. Effektergebnat enligt prövarens bedömning hos patienter efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (studie M14-032).

	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 komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning. 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.

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

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt mellan äldre och yngre patienter observerades i kombinationsstudien med venetoklax + rituximab och i monoterapistudierna.

Pediatrik 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad oral administrering uppnåddes maximal plasmakoncentration av venetoklax efter 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} $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ och AUC_{24} var $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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 μM (0,87–26 $\mu\text{g/ml}$). 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 oral singeldos på 200 mg radiomärkt [^{14}C]-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 219 individer med mild njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 60$ och < 90 ml/min), 86 individer med måttlig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 30$ och < 60 ml/min) och 217 individer med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min) visade att exponeringen för venetoklax hos individer med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning var i samma nivå som för de med normal njurfunktion. Farmakokinetiken för venetoklax har inte studerats hos individer med kraftig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} < 30$ 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; $n=7$) 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 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 och vikt

Enligt resultat från populationsbaserade farmakokinetiska studier har ålder, kön och vikt ingen påverkan på clearance av venetoklax.

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

Karcinogenicitetsstudier med venetoklax har inte gjorts.

Venetoklax var inte genotoxisk i mutagenicitetsanalyser på bakterier, i analyser på kromosomavvikelse *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 könceller) observerades i generella toxicitetsstudier på hundar vid exponeringar 0,5 till 18 gånger AUC-exponeringen hos människa vid rekommenderad dos. 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 rekommenderad dos. Hos kaniner orsakade venetoklax maternell toxicitet, men ingen fostertoxicitet vid exponeringar 0,1 gånger AUC-exponeringen hos människa vid rekommenderad dos.

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 tablettorna tillhandahålls i kartonger med 10 eller 14 tabletter (i blister med 2 tabletter).

Venclyxto 50 mg tabletter

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

Venclyxto 100 mg tabletter

De filmdragerade tablettorna 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.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (5-dagarsförpackning)

1. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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

venclxyto 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

venclxyto 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

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 YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (7-dagarsförpackning)****1. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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

venclyxto 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

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) om sjukdomen har återkommit eller om annan behandling inte fungerat.

Venclyxto kan ges till dig tillsammans med rituximab eller som enda 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.

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 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:

- itrakonazol, 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 fem veckorna medan din dos gradvis 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 5 veckorna av behandling med Venclyxto.

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

Innan du börjar behandlingen med Venclyxto kan din läkare även behöva 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.

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, itraconazol, 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 bröstmjolk.

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 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

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.

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

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 5 behandlingsveckorna 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

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.

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 tableterna 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) (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 läkaren om du får tecken på en infektion medan du tar detta läkemedel.

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

Mycket vanliga

- 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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
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.