

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg venetoklaksi.

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg venetoklaksi.

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tablett  
Kahvatukollane ümmargune kaksikkumera kujuga 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on pimetrükk V ja teisel 10.

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tablett  
Beež piklik kaksikkumera kujuga tablett (pikkus 14 mm, laius 8 mm), mille ühel küljel on pimetrükk V ja teisel 50.

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tablett  
Kahvatukollane piklik kaksikkumera kujuga tablett (pikkus 17,2 mm, laius 9,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk V ja teisel 100.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Venclyxto kombinatsioonis obinutuzumabiga on näidustatud eelnevalt mitteravitud kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) täiskasvanud patsientide raviks (vt lõik 5.1).

Venclyxto kombinatsioonis rituksimabiga on näidustatud KLL-i raviks täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi.

Venclyxto monoterapia on näidustatud KLL raviks:

- 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooni olemasolu korral täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi või kellel on ebaõnnestunud ravi B-raku retseptori raja inhibiitoriga, või
- 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooni puudumise korral täiskasvanud patsientidele, kellel on nii kemo-immunoterapia kui ka ravi B-raku retseptori raja inhibiitoriga ebaõnnestunud.

Venclyxto kombinatsioonis hüpometüüliva ainega on näidustatud esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga (ÄML) täiskasvanud patsientide raviks, kellele ei sobi intensiivne keemiaravi.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi venetoklaksiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst. Venetoklaksiga ravitud patsientidel võib tekkida tuumori lüüsi sündroom (TLS). TLS-i riski ennetamiseks ja vähendamiseks tuleb järgida selles lõigus kirjeldatud teavet, sealhulgas riski hindamist, profülaktilisi meetmeid, annuse tiitrimise skeemi, laboratoorset jälgimist ja ravimite koostoimeid.

### Annustamine

#### Krooniline lümfotsüüt leukeemia

##### *Annuse tiitrimise skeem*

Algannus on 20 mg venetoklaksi üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul. Annust tuleb 5 nädala jooksul järk-järgult suurendada kuni ööpäevase annuseni 400 mg, nagu on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse suurendamise skeem KLL-iga patsientidel

Nädal	Venetoklaksi ööpäevane annus
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5-nädalane annuse tiitrimise skeem on ette nähtud selleks, et järk-järgult vähendada kasvajakoomust ja TLS-i riski.

##### *Venetoklaks kombinatsioonis obinutuzumabiga*

Venetoklaksi manustatakse kokku 12 tsükli, iga tsüklil kestab 28 päeva: 6 tsükli kombinatsioonis obinutuzumabiga, millele järgneb 6 tsükli venetoklaksiga monoteerapiana.

Manustage obinutuzumabi annus 100 mg 1. tsükli 1. päeval, millele järgneb annus 900 mg, mida võib manustada kas 1. päeval või 2. päeval. Annus 1000 mg tuleb manustada 1. tsükli 8. ja 15. päeval ja iga järgmise 28-päevase tsükli 1. päeval, kokku 6 tsükli.

Alustage venetoklaksi manustamist annuse 5-nädalase tiitrimise skeemi (vt tabel 1) järgi 1. tsükli 22. päeval ja jätkata kuni 2. tsükli 28. päevani.

Pärast manustamise lõpetamist annuse tiitrimise skeemi järgi on venetoklaksi soovitatav annus alates 3. tsükli 1. päevast kuni 12. tsükli viimase päevani 400 mg üks kord ööpäevas.

##### *Venetoklaksi annus pärast tiitrimist, kombinatsioonis rituksimabiga*

Venetoklaksi soovitatav annus kombinatsioonis rituksimabiga on 400 mg üks kord ööpäevas (kombinatsioonraviskeemi kohta vt täpsemalt lõik 5.1).

Manustage rituksimabi pärast seda, kui patsient on läbinud annuse tiitrimise skeemi ja saanud venetoklaksi soovitatavat annust 400 mg 7 päeva jooksul.

Venetoklaksi võetakse 24 kuud alates rituksimabi 1. tsükli 1. päevast (vt lõik 5.1).

### *Venetoklaksi annus pärast tiitrimist monoterapia korral*

Venetoklaksi soovitatav annus on 400 mg üks kord ööpäevas. Ravi jätkatakse kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient enam ravi ei talu.

### Äge müeloidleukeemia

Venetoklaksi soovitatav annustamisskeem (sh annuse tiitrimine) on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Annuse suurendamise skeem ÄML-iga patsientidel

<b>Päev</b>	<b>Venetoklaksi ööpäevane annus</b>
1	100 mg
2	200 mg
3 ja edasi	400 mg

Asatsitidiini tuleb manustada 75 mg/m<sup>2</sup> keha pindala (*Body surface area*, BSA) kohta, kas intravenoosselt või subkutaanselt iga 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval alates 1. tsükli 1. päevast.

Detsitabiini tuleb manustada 20 mg/m<sup>2</sup> BSA kohta, intravenoosselt iga 28-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval alates 1. tsükli 1. päevast.

Venetoklaksi manustamise võib katkestada, kui see on vajalik hematoloogilise toksilisuse raviks ja vereloome taastumiseks (vt tabel 6).

Venetoklaksi manustamist kombinatsioonis hüpometüüliva ainega tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

### Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamine

Venetoklaksiga ravitud patsientidel võib tekkida TLS. Ravi üksikasjade kohta vastavalt näidustusele vt allpool olevat asjakohast lõiku.

### *Krooniline lümfotsüütleukeemia*

Venetoklaks võib põhjustada kasvaja kiiret kahanemist, millega kaasneb TLS-i tekkerisk esialgse 5-nädalase annuse tiitrimise faasi jooksul kõigil KLL-iga patsientidel, sõltumata kasvajakoomusest ja muudest patsiendi iseärasustest. TLS-i korral esinevad kohest ravi vajavad elektrolüütide muutused võivad tekkida juba 6...8 tundi pärast venetoklaksi esimest annust ja iga annuse suurendamise järgselt. Hinnata tuleb patsiendispetsiifilisi tegureid TLS-i riski osas ning enne venetoklaksi esimest annust tuleb patsientidele teostada profülaktiline hüdratsioon ja manustada hüperurikeemia vastased ravimid, et vähendada TLS-i riski.

TLS-i tekkerisk sõltub mitmetest teguritest, sealhulgas kaasuvatest haigustest, eriti vähenenud neerufunktsioonist (kreatiniini kliirens [CrCl] < 80 ml/min) ja kasvajakoomusest. Splenomegalia võib suurendada üldist TLS-i riski. Risk võib väheneda, kui kasvajakoomus venetoklaksi ravi ajal väheneb (vt lõik 4.4).

Enne venetoklaksiga ravi alustamist tuleb kõikidel patsientidel hinnata kasvajakoomust, sealhulgas teha radioloogiline uuring (nt KT). Kontrollida tuleb vere biokeemilisi näitajaid (kaalium, kusihape, fosfor, kaltsium ja kreatiniin) ning olemasolevad kõrvalekalded korrigeerida.

Allpool olevas tabelis 3 kirjeldatakse soovitatavat TLS-i profülaktikat ja jälgimist venetoklaksi ravi ajal, tuginedes kasvajakoomuse määramisele kliiniliste uuringute andmete põhjal (vt lõik 4.4). Peale selle tuleks riskipõhiseks profülaktikaks ja jälgimiseks arvestada patsiendi kõigi kaasuvate haigustega, nii ambulatoorselt kui ka haiglas.

Tabel 3. Soovitav TLS-i profülaktika kasvajakoomuse põhjal KLL-iga patsientidel

Kasvajakoomus		Profülaktika		Vere biokeemia jälgimine <sup>c,d</sup>
		Hüdratsioon <sup>a</sup>	Hüperurikeemia vastased ravimid <sup>b</sup>	Hindamise määramine ja sagedus
Väike	Kõik LN < 5 cm JA ALC < 25 × 10 <sup>9</sup> /l	Suukaudne (1,5...2 l)	Allopurinool	Ambulaatoorselt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esimese 20 mg ja 50 mg annuse korral: enne annuse manustamist, 6...8 tundi, 24 tundi</li> <li>• Seejärel annuste suurendamisel: enne annuse manustamist</li> </ul>
Keskmine	Mistahes LN 5 cm kuni < 10 cm VÕI ALC ≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /l	Suukaudne (1,5...2 l) ja kaaluda lisaks intravenoosset manustamist	Allopurinool	Ambulaatoorselt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esimese 20 mg ja 50 mg annuse korral: enne annuse manustamist, 6...8 tundi, 24 tundi</li> <li>• Seejärel annuste suurendamisel: enne annuse manustamist</li> <li>• Esimese 20 mg ja 50 mg annuse korral: kaaluda haiglaravi patsientide puhul, kelle CrCl on &lt; 80 ml/min; haiglas jälgimise kohta vt allpool</li> </ul>
Suur	Mistahes LN ≥ 10 cm VÕI ALC ≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /l JA mistahes LN ≥ 5 cm	Suukaudne (1,5...2 l) ja intravenoosne (150...200 ml/h, kui talutakse)	Allopurinool; kaaluda rasburikaasi, kui kusihappe tase on tõusnud	Haiglas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esimese 20 mg ja 50 mg annuse korral: enne annuse manustamist, 4, 8, 12 ja 24 tundi</li> </ul> Ambulaatoorselt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seejärel annuste suurendamisel: enne annuse manustamist, 6...8 tundi, 24 tundi</li> </ul>

ALC = lümfotsüütide absoluutarv; CrCl = kreatiini kliirens; LN = lümfisõlm.

<sup>a</sup>Patsiente tuleb juhendada, et nad jooksid iga päev vett, alustades 2 päeva enne annuse tiitrimisfaasi algust ja jätkates kogu tiitrimisfaasi vältel, täpsemalt enne annuse manustamise päeva ja annuse manustamise päevadel ravi alguses ning iga järgneva annuse suurendamise puhul. Kasutage intravenoosset hüdratsiooni kõigil patsientidel, kes ei talu suukaudset hüdratsiooni.

<sup>b</sup>Alustage allopurinooli või ksantiini oksüdaasi inhibiitoriga 2...3 päeva enne venetoklaksiga alustamist.

<sup>c</sup>Hinnake vere biokeemiat (kaalium, kusihape, fosfor, kaltsium ja kreatiniin); vaadate reaalajas.

<sup>d</sup>Järgnevate annuste suurendamiste korral jälgige vere biokeemiat 6...8 tunni ja 24 tunni järel patsientide puhul, kellel on endiselt TLS-i oht.

Annuse muutmine tuumori lüüsi sündroomi ja muude toksiliste toimete korral

*Krooniline lümfotsüüt leukeemia*

Toksilisuse tõttu võib osutuda vajalikuks manustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine. Venetoklaksiga seotud toksilisuse korral soovitatud annuse muutmise kohta vt tabeleid 4 ja 5.

Tabel 4. Soovitatav venetoklaksi annuse muutmine toksilisuse<sup>a</sup> ilmnemisel KLL korral

Näht	Avaldumine	Tegevus
<b>Tuumori lüüsi sündroom</b>		
TLS-ile viitavad vere biokeemilised muutused või sümptomid	Igasugune	Jätke järgmise päeva annus manustamata. Kui nähud taanduvad 24...48 tunni jooksul pärast viimast annust, jätkake sama annusega.
		Mistahes vere biokeemiliste muutuste korral, mille taandumine võtab aega üle 48 tunni, jätkake väiksema annusega (vt tabel 5).
		TLS-i mistahes kliiniliste nähtude korral <sup>b</sup> jätkake pärast nähtude taandumist väiksema annusega (vt tabel 5).
<b>Mittehematoloogilised toksilised toimed</b>		
3. või 4. raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed	1. avaldumine	Katkestage venetoklaksi manustamine. Kui toksiline toime on taandunud 1. raskusastmeni või ravieelsele tasemele, võib ravi alustada uuesti venetoklaksi sama annusega. Annuse muutmine ei ole vajalik.
	2. ja järgnevad avaldumised	Katkestage venetoklaksi manustamine. Pärast nähtude taandumist venetoklaksiga ravi jätkamisel järgige annuse vähendamise juhiseid tabelis 5. Suurem annuse vähendamine võib toimuda arsti äranägemisel.
<b>Hematoloogilised toksilised toimed</b>		
3. raskusastme neutropeenia koos infektsiooni või palavikuga või 4. raskusastme hematoloogilised toksilised toimed (välja arvatud lümfopenia)	1. avaldumine	Katkestage venetoklaksi manustamine. Neutropeeniaga seotud nakkusriskide vähendamiseks võib kliinilise näidustuse korral koos venetoklaksiga manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF). Kui toksiline toime on taandunud 1. raskusastmeni või ravieelsele tasemele, võib ravi alustada uuesti venetoklaksi sama annusega.
	2. ja järgnevad avaldumised	Katkestage venetoklaksi manustamine. Kaaluge G-CSF kasutamist kliinilise näidustuse kohaselt. Pärast nähtude taandumist venetoklaksiga ravi jätkamisel järgige annuse vähendamise juhiseid tabelis 5. Suurem annuse vähendamine võib toimuda arsti äranägemisel.

Kaaluge venetoklaksiga ravi lõpetamist patsientidel, kes vajavad annuse vähendamist alla 100 mg enam kui 2 nädala vältel.

<sup>a</sup> Kõrvaltoimed määrati NCI CTCAE versiooni 4.0 alusel.

<sup>b</sup> Kliiniline TLS määratleti kui laboratoorne TLS, millel olid kliinilised tagajärjed, nagu äge neerupuudulikkus, südame rütmihäired või krambid ja/või äkksurm (vt lõik 4.8).

Tabel 5. Annuse muutmine TLS-i ja muude toksiliste toimete tõttu KLL-iga patsientidel

Annus ravi katkestamise ajal (mg)	Annus ravi taasalustamisel (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> Muudetud annuse kasutamist tuleb jätkata 1 nädala jooksul enne annuse suurendamist.	

Patsientidel, kellel on ravi katkestatud rohkem kui 1 nädalaks esimese viie annuse tiitrimise nädala jooksul või rohkem kui 2 nädalaks pärast annuse tiitrimise faasi läbimist, tuleb uuesti hinnata TLS-i tekkeriski, et kindlaks määrata, kas on vajalik ravi taasalustamine väiksema annusega (nt kõik või mõned annuse tiitrimise tasemed; vt tabel 5).

#### Äge müeloidleukeemia

Venetoklaksi ööpäevase annuse tiitrimine asatsitidiini või detsitabiiniga kestab 3 päeva (vt tabel 2).

Järgida tuleb allpool loetletud profülaktilisi meetmeid.

Kõigil patsientidel peab enne venetoklaksiga ravi alustamist olema vere valgeliblede arv  $< 25 \times 10^9/l$  ja enne ravi võib olla vajalik tsütoreduktsioon.

Enne venetoklaksi esimese annusega alustamist ja annuse tiitrimise faasis peavad kõik patsiendid olema piisavalt hüdreeritud ja saama hüperurikeemia vastaseid ravimeid.

Enne venetoklaksiga ravi alustamist kontrollige vere biokeemilisi näitajaid (kaalium, kusihape, fosfor, kaltsium ja kreatiniin) ja korrigeerige olemasolevad kõrvalekalded.

Kontrollige vere biokeemiat TLS-i suhtes enne annuse manustamist, 6...8 tundi pärast igat uut annust tiitrimise ajal ja 24 tundi pärast lõppannuse saavutamist.

Patsientidel, kellel on TLS-i riskifaktorid (nt tsirkuleerivad blastid, kõrge leukeemia koormus luuüdis, ravieelne suurenenud laktaatdehüdrogenaasi [LDH] aktiivsus või vähenenud neerufunktsioon), tuleb kaaluda täiendavaid meetmeid, sealhulgas laboratoorset jälgimist ja venetoklaksi algannuse vähendamist.

Jälgige sageli hemogrammi ja tsütopeeniate taandumist/süvenemist. Tsütopeeniate puhul sõltub annuse muutmine ja katkestamine remissiooni seisundist. Venetoklaksi annuse muutmine kõrvaltoimete korral on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Soovitatav annuse muutmine ÄML-i kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Esinemine	Annuse muutmine
<b>Hematoloogilised kõrvaltoimed</b>		
4. raskusastme neutropeenia (ANC < 500/mikroliitris) koos palaviku või infektsiooniga või ilma; või 4. astme trombotsütopeenia (trombotsüütide arv < 25 × 10 <sup>3</sup> /mikroliitris)	Esinemine enne remissiooni saavutamist <sup>a</sup>	Enamikul juhtudel ärge katkestage venetoklaksi kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga tsütopeeniate tõttu enne remissiooni saavutamist.
	Esimene kord pärast remissiooni saavutamist ja kestab vähemalt 7 päeva	Lükake edasi järgnev venetoklaksi tsükkel kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga ja jälgige hemogrammi. Manustage granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF), kui see on neutropeenia jaoks kliiniliselt näidustatud. Pärast 1. või 2. raskusastmele taandumist jätkake venetoklaksiga samas annuses kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga.
	Järgmised esinemised tsüklites pärast remissiooni saavutamist ja kestavad 7 päeva või kauem	Lükake edasi järgnev venetoklaksi tsükkel kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga ja jälgige hemogrammi. Manustage G-CSF, kui see on neutropeenia jaoks kliiniliselt näidustatud. Pärast 1. või 2. raskusastmele taandumist jätkake venetoklaksi kasutamist samas annuses kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga ja vähendage venetoklaksi kestust 7 päeva võrra igas järgnevas tsüklis, näiteks 21 päeva 28 päeva asemel. Lisateavet leiate asatsitidiini ravimiomaduste kokkuvõttest.
<b>Mittehematoloogilised kõrvaltoimed</b>		
3. või 4. raskusastme mittehematoloogiline toksilisus	Igal esinemisel	Katkestage venetoklaksi manustamine, kui see ei taandu toetava raviga. Pärast 1. raskusastmele või algtasemele taandumist jätkake venetoklaksiga sama annusega.
<sup>a</sup> Kaaluge luuüdi hindamist.		

Annuse muutmine CYP3A inhibiitorite samaaegse kasutamise korral

Venetoklaksi samaaegsel kasutamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega suureneb venetoklaksi ekspositsioon (s.o C<sub>max</sub> ja AUC) ning võib suureneda TLS-i tekkerisk ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis, samuti risk muude toksiliste toimete tekkeks (vt lõik 4.5).

KLL-iga patsientidel on venetoklaksi samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A inhibiitoritega ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Kui patsientidel on vajalik kasutada CYP3A inhibiitorit, tuleb järgida tabelis 7 toodud soovitusi ravimite koostoimete haldamiseks. Patsiente tuleb hoolikamalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes ning annust võib olla vaja täiendavalt kohandada. Enne CYP3A inhibiitoriga ravi alustamist kasutatud venetoklaksi annuse võib uuesti kasutusele võtta 2...3 päeva pärast inhibiitori ärajätmist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).



Tabel 7. Ravi venetoklaksi võimalike koostoimete korral CYP3A inhibiitoritega

Inhibiitor	Faas	KLL	ÄML
<b>Tugev CYP3A inhibiitor</b>	Ravi alustamine ja annuse tiitrimise faas	Vastunäidustatud	1. päev – 10 mg 2. päev – 20 mg 3. päev – 50 mg 4. päev – 100 mg või vähem
	Ööpäevane püsiaannus (pärast annuse tiitrimise faasi)	Vähendage venetoklaksi annust 100 mg-ni või alla selle (või vähemalt 75%, kui seda on juba muudetud muudel põhjustel)	
<b>Mõõdukas CYP3A inhibiitor<sup>a</sup></b>	Kõik	Vähendage venetoklaksi annust vähemalt 50%	
<sup>a</sup> Vältige KLL-iga patsientidel venetoklaksi samaaegset kasutamist mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ravi alustamisel ja annuse tiitrimise faasis. Kaaluge alternatiivseid ravimeid või vähendage venetoklaksi annust, nagu on kirjeldatud selles tabelis.			

#### Unustatud annus

Kui patsient unustab venetoklaksi annuse võtmata kuni 8 tundi pärast tavalist manustamisaega, tuleb unustatud annus võtta niipea kui võimalik samal päeval. Kui patsient unustab annuse võtmata ja tavalisest manustamisajast on möödunud rohkem kui 8 tundi, tuleb unustatud annus jätta võtmata ja jätkata tavalist manustamisskeemi järgmisel päeval.

Kui patsient oksendab pärast ravimi manustamist, siis samal päeval lisaannust ei võeta. Järgmine ettenähtud annus tuleb võtta tavalisel ajal järgmisel päeval.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.1).

##### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni langusega ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ) patsiendid võivad vajada intensiivsemat profülaktikat ja jälgimist, et vähendada TLS-i tekkeriski ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis (vt „Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamine“ eespool). Venetoklaksi tohib raske neerukahjustusega ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  ja  $< 30 \text{ ml/min}$ ) patsientidele manustada ainult juhul, kui kasu ületab riski ning suurenenud TLS-i tekkeohu tõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  ja  $< 90 \text{ ml/min}$ ) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikamalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis (vt lõik 4.8).

Raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kogu ravi vältel annust vähemalt 50% võrra vähendada (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).

##### *Lapsed*

Venetoklaksi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Venclyxto õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks manustamiseks. Patsiente tuleb juhendada, et nad neelaksid tabletid tervelt koos veega iga päev ligikaudu samal kellaajal. Tablette tuleb võtta koos söögiga, et vältida toime puudumise ohtu (vt lõik 5.2). Tablette ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada.

Annuse tiitrimise faasis tuleb venetoklaksi manustada hommikul, et lihtsustada laboratoorset jälgimist.

Venetoklaksi ravi ajal tuleb hoiduda greipi sisaldavate toodete, pomerantsi ja tähtvilja tarbimisest (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

KLL-iga patsientidel samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A inhibiitoritega ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Kõigil patsientidel liht-naistepuna sisaldavate preparaate samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Tuumori lüüsi sündroom

Ravi ajal venetoklaksiga on patsientidel esinenud tuumori lüüsi sündroomi, sealhulgas surmaga lõppenud juhte ja dialüüsi vajavat neerupuudulikkust (vt lõik 4.8).

Venetoklaks võib põhjustada kasvaja kiiret kahanemist, millega kaasneb TLS-i tekkerisk ravi alustamisel ja annuse tiitrimise faasi jooksul. TLS-i korral esinevad kohest ravi vajavad elektrolüütide muutused võivad tekkida juba 6...8 tundi pärast venetoklaksi esimest annust ja iga annuse suurendamise järgselt. Turuletulekujärgse järelevalve ajal on pärast 20 mg venetoklaksi ühekordset annust teatatud TLS-ist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. TLS-i riski ennetamiseks ja vähendamiseks tuleb järgida lõigus 4.2 kirjeldatud teavet, sealhulgas riski hindamist, profülaktilisi meetmeid, annuse tiitrimise ja muutmise skeemi, laboratoorset jälgimist ja ravimite koostoimeid.

TLS-i tekkerisk sõltub mitmetest teguritest, sealhulgas kaasuvatest haigustest, (eelkõige neerufunktsiooni vähenemisest), kasvajakooormusest ja splenomegaliast KLL korral.

Kõigil patsientidel tuleb hinnata TLS-i riski ja vajadusel kasutada vastavat profülaktikat, sh hüdratsiooni ja hüperurikeemia vastaseid ravimeid. Tuleb jälgida vere biokeemilisi näitajaid ja nende kõrvalekaldeid tuleb kohe korrigeerida. Üldise riski suurenedes tuleb rakendada intensiivsemaid meetmeid (intravenoosne hüdratsioon, sagedas jälgimine, hospitaliseerimine). Manustamine tuleb vajaduse korral katkestada; venetoklaksi manustamise uuesti alustamisel tuleb järgida annuse muutmise juhiseid (vt tabelid 4 ja 5). Järgida tuleb tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamise juhiseid (vt lõik 4.2).

Selle ravimpreparaadi samaaegsel kasutamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega suureneb venetoklaksi ekspositsioon ning võib suurened TLS-i tekkerisk ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Venetoklaksi ekspositsioon võib suurened ka P-gp või BCRP inhibiitorite toimele (vt lõik 4.5).

## Neutropeenia ja infektsioonid

KLL-iga patsientidel, kes said venetoklaksi kombinatsioonravi uuringutes (koos rituksimabi või obinutuzumabiga) ja monoterapia uuringutes, on teatatud 3. või 4. raskusastme neutropeeniat (vt lõik 4.8).

ÄML-iga patsientidel on enne ravi alustamist 3. või 4. raskusastme neutropeenia tavaline. Neutrofiilide arv võib venetoklaksi ja hüpomütüüliva aine kombinatsiooni manustamisel halveneda. Neutropeenia võib järgnevatel ravitsükklites korduda.

Kogu raviperioodi jooksul tuleb kontrollida hemogrammi. Raske neutropeenia korral on soovitatav ravimi manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.2).

On teatatud rasketest infektsioonidest, sealhulgas surmaga lõppenud sepsisest (vt lõik 4.8). Vajalik on jälgimine mis tahes infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes. Infektsiooni kahtluse korral tuleb kohe alustada nõuetekohast ravi, sh vajaduse korral manustada antibiootikume, katkestada ravimi manustamine või vähendada selle annust ja kasutada kasvufaktoreid (nt G-CSF) (vt lõik 4.2).

## Immuniseerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ja efektiivsust venetoklaksi ravi ajal või pärast seda ei ole uuritud. Elusvaktsiine ei tohi manustada ravi ajal ja pärast seda kuni B-rakkude arvu taastumiseni.

## CYP3A indutseerijad

CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine võib viia venetoklaksi ekspositsiooni vähenemise ja seega efektiivsuse kadumise ohuni. Venetoklaksi samaaegset kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

## Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad venetoklaksi ravi ajal kasutama väga tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

## Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Venetoklaks metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel.

## Ravimid, mis võivad muuta venetoklaksi plasmakontsentratsioone

### CYP3A inhibiitorid

Tugeva CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine annuses 400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 11 patsiendile viis venetoklaksi  $C_{max}$  väärtuste 2,3-kordse ja AUC väärtuste 6,4-kordse suurenemiseni. Samaaegne manustamine 50 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas (mis on tugev CYP3A ja P-gp inhibiitor) 14 päeva jooksul 6 tervele isikule suurendas venetoklaksi  $C_{max}$  väärtust 2,4 korda ja AUC väärtust 7,9 korda. Võrreldes 400 mg venetoklaksi eraldi manustamisega suurenes 300 mg posakonasooli, tugeva CYP3A ja P-gp inhibiitori manustamisel koos 50 mg ja 100 mg venetoklaksiga 7 päeva jooksul 12 patsiendile venetoklaksi  $C_{max}$  vastavalt 1,6-korda ja 1,9-korda ning AUC 1,9-korda ja 2,4-korda. Venetoklaksi manustamisel koos teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega on oodata venetoklaksi AUC keskmiselt 5,8...7,8-kordset suurenemist.

Patsientidele, kellel on vajalik venetoklaksi samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, ritonaviir) või koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt tsiprofloksatsiin, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil), tuleb venetoklaksi manustada vastavalt tabelile 7. Patsiente tuleb hoolikamalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes ning annust võib olla vaja täiendavalt kohandada. Enne CYP3A inhibiitoriga ravi alustamist kasutatud venetoklaksi annuse võib uuesti kasutusele võtta 2...3 päeva pärast inhibiitori ärajätmist (vt lõik 4.2).

Venetoklaksi ravi ajal tuleb hoiduda greipi sisaldavate toodete, pomerantsi ja tähtvilja tarbimisest, sest need sisaldavad CYP3A inhibiitoreid.

#### P-gp ja BCRP inhibiitorid

Venetoklaks on P-gp ja BCRP jaoks substraat. P-gp inhibiitori rifampitsiini 600 mg üksikannuse samaaegsel manustamisel 11 tervele uuritavale suurenes venetoklaksi  $C_{max}$  106% ja AUC 78%. Ravi alustamise ajal ja annuse tiitrimise faasis tuleb vältida venetoklaksi samaaegset kasutamist koos P-gp ja BCRP inhibiitoritega; kui P-gp ja BCRP inhibiitorit peab kasutama, tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

#### CYP3A indutseerijad

Tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel annuses 600 mg üks kord ööpäevas 13 päeva jooksul 10 tervele uuritavale vähenes venetoklaksi  $C_{max}$  42% ja AUC 71%. Vältida tuleb venetoklaksi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin) või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin). Kaaluda tuleb muid ravivõimalusi, millega kaasneb väiksem CYP3A induksioon. Liht-naistepuna sisaldavad preparaadid on venetoklaksi ravi ajal vastunäidustatud, sest efektiivsus võib väheneda (vt lõik 4.3).

#### Asitromütsiin

12 tervele isikule manustati ravimikoostoimeuuringus venetoklaksiga samaaegselt esimesel päeval 500 mg asitromütsiini ja järgnevalt 4 päeva jooksul 250 mg asitromütsiini üks kord ööpäevas. Venetoklaksi  $C_{max}$  vähenes 25% ja AUC vähenes 35%. Asitromütsiini lühiajalisel kasutamisel samaaegselt venetoklaksiga ei ole tarvis annuseid kohandada.

#### Mao happesust vähendavad ravimid

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjuta mao happesust vähendavad ravimid (nt prootonpumba inhibiitorid,  $H_2$ -retseptorite antagonistid, antatsiidid) venetoklaksi biosaadavust.

#### Sapphapete sekvestrandid

Sapphapete sekvestrantide manustamine koos venetoklaksiga ei ole soovitatav, sest selle tagajärjel võib väheneda venetoklaksi imendumine. Kui sapphapete sekvestranti on vaja manustada koos venetoklaksiga, peab koostoime riski vähendamiseks järgima sapphapete sekvestrandi ravimi omaduste kokkuvõtet ning venetoklaksi tuleb manustada vähemalt 4...6 tundi pärast sekvestranti.

#### Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada venetoklaks

##### Varfariin

Kolme terve vabatahtliku osalusega ravimikoostoime uuringus suurenesid venetoklaksi 400 mg üksikannuse ja 5 mg varfariini koosmanustamisel R-varfariini ja S-varfariini  $C_{max}$  ja AUC 18...28%. Kuna venetoklaksi püsikontsentratsiooni ei saavutatud, on varfariini saavatel patsientidel soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).

### P-gp, BCRP ja OATP1B1 substraadid

Venetoklaks on P-gp, BCRP ja OATP1B1 inhibiitor *in vitro*. Ravimikoostoimeuuringus põhjustas venetoklaksi 100 mg ühekordse annuse manustamine koos 0,5 mg digoksiiniga, mis on P-gp substraat, digoksiini  $C_{max}$  väärtuse 35% suurenemise ja digoksiini AUC väärtuse 9% suurenemise. Vältida tuleb kitsa terapeutilise indeksiga P-gp või BCRP substraatide (nt digoksiin, dabigatraan, everoliimus, siroliimus) manustamist koos venetoklaksiga.

Kui kitsa terapeutilise indeksiga P-gp või BCRP substraati peab kasutama, tuleb seda teha ettevaatusega. Suukaudselt manustatava P-gp või BCRP substraadi puhul, mis on tundlik inhibeerimise suhtes seedetraktis (nt dabigatraaneteksilaat), tuleb võimaliku koostoime minimeerimiseks eraldada selle manustamine nii palju kui võimalik venetoklaksi manustamisest.

Kui venetoklaksiga samaaegselt kasutatakse statiini (OATP substraat), on soovitatav hoolikas jälgimine statiiniga seotud toksilisuse suhtes.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Naised peavad hoiduma rasedusest Venclxyto kasutamise ajal ja vähemalt 30 päeva pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised venetoklaksi ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Praegu ei ole teada, kas venetoklaks võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust ja seetõttu peavad hormonaalseid kontratseptiive kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit.

### Rasedus

Embrüo/loote toksilisuse loomkatsete põhjal (vt lõik 5.3) võib venetoklaks rasedatele manustatuna kahjustada loodet.

Puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud andmed venetoklaksi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Venetoklaksi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni.

### Imetamine

Ei ole teada, kas venetoklaks või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele.

Venclxyto'ga ravi ajaks tuleb imetamine lõpetada.

### Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed venetoklaksi toime kohta fertiilsusele. Koertel kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul täheldatud munandite kahjustuse põhjal võib ravi venetoklaksiga kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Enne ravi alustamist võib mõnede meespatsientide puhul kaaluda nõustamist sperma säilitamise kohta.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Venclxyto ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnedel patsientidel on venetoklaksi kasutamise ajal kirjeldatud väsimust ja pearinglust ning sellega tuleb arvestada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

#### *Krooniline lümfotsüüt leukeemia*

Venclyxto üldine ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud 758 KLL-iga patsiendilt, kes said kliinilistes uuringutes ravi venetoklaksiga kombinatsioonis obinutuzumabi või rituksimabiga või monoterapiaga. Ohutusanalüüs hõlmas patsiente, kes osalesid kahes III faasi uuringus (CLL14 ja MURANO), kahes II faasi uuringus (M13-982 ja M14-032) ja ühes I faasi uuringus (M12-175). CLL14 oli randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring, milles manustati 212 varem mitteravitud KLL-i ja kaasuvate haigustega patsiendile venetoklaksi kombinatsioonis obinutuzumabiga. MURANO oli randomiseeritud, kontrolliga uuring, milles 194 eelnevalt ravitud KLL-iga patsienti said ravi venetoklaksi ja rituksimabi kombinatsiooniga. II faasi ja I faasi uuringutes said venetoklaksi monoterapiat 352 eelnevalt ravitud KLL-iga patsienti, sealhulgas 212 17p deletsiooniga patsienti ja 146 patsienti, kelle ravi B-raku retseptori raja inhibiitoriga oli ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Venetoklaksi saanud patsientidel kõige sagedamini esinenud ( $\geq 20\%$ ) mis tahes raskusastme kõrvaltoimed kombinatsioonravi uuringutes obinutuzumabi või rituksimabiga olid neutropeenia, kõhulahtisus ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Monoterapiaga uuringutes olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed neutropeenia/neutrofiilide arvu langus, kõhulahtisus, iiveldus, aneemia, väsimus ja ülemiste hingamisteede infektsioon.

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ ) venetoklaksi kombinatsioonis obinutuzumabi või rituksimabiga saanud patsientidel olid pneumoonia, sepsis, febrilne neutropeenia ja TLS. Monoterapiaga uuringutes olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ ) pneumoonia ja febrilne neutropeenia.

#### *Äge müeloidleukeemia*

Venclyxto üldine ohutusprofiil põhineb 314 esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga (AML) patsiendil, keda raviti kliinilistes uuringutes venetoklaksiga kombinatsioonis hüpometüüliva ainega (asatsitidiin või detsitabiin) (VIALE-A III faas randomiseeritud ja M14-358 I faas randomiseerimata).

Uuringus VIALE-A olid venetoklaksi kombinatsioonis asatsitidiiniga saanud kõigi raskusastmete patsientidel kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) trombotsütopeenia, neutropeenia, febrilne neutropeenia, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, aneemia, väsimus, pneumoonia, hüpokaleemia ja söögiisu vähenemine.

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 5\%$ ) venetoklaksi kombinatsioonis asatsitidiini saanud patsientidel olid febrilne neutropeenia, pneumoonia, sepsis ja verejooks.

Uuringus M14-358 olid venetoklaksi kombinatsioonis detsitabiiniga saanud kõigi raskusastmete patsientidel kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia, iiveldus, verejooks, pneumoonia, kõhulahtisus, väsimus, pearinglus/minestus, oksendamine, neutropeenia, hüpotensioon, hüpokaleemia, söögiisu vähenemine, peavalu, kõhuvalu ja aneemia. Kõige sagedamini teatatud tõsisteks kõrvaltoimeteks ( $\geq 5\%$ ) olid febrilne neutropeenia, pneumoonia, baktereemia ja sepsis.

30-päeva suremuse määr oli uuringus VIALE-A 7,4% (21/283) venetoklaksi puhul kombinatsioonis asatsitidiiniga ja 6,3% (9/144) platseebo puhul asatsitidiini harus.

30-päeva suremuse määr oli uuringus M14-358 venetoklaksi puhul kombinatsioonis detsitabiiniga 6,5% (2/31).

## Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Kõrvaltoimete sagedused, mis leiti Venclyxto puhul kombinatsioonis obinutuzumabi või rituksimabiga või monoterapias KLL-iga patsientidel, on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8. Kõrvaltoimed, millest teatati venetoklaksiga ravitud KLL-iga patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõik astmed <sup>a</sup>	$\geq 3.$ aste <sup>a</sup>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Väga sage	Pneumoonia Ülemiste hingamisteede infektsioon	
	Sage	Sepsis Kuseteede infektsioon	Sepsis Pneumoonia Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Väga sage	Neutropeenia Aneemia Lümfopeenia	Neutropeenia Aneemia
	Sage	Febriilne neutropeenia	Febriilne neutropeenia Lümfopeenia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Väga sage	Hüperkaleemia Hüperfosfateemia Hüpokaltseemia	
	Sage	Tuumori lüüsi sündroom Hüperurikeemia	Tuumori lüüsi sündroom Hüperkaleemia Hüperfosfateemia Hüpokaleemia Hüperurikeemia
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus Kõhukinnisus	
	Sage		Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus
	Aeg-ajalt		Kõhukinnisus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	Väsimus	
	Sage		Väsimus
<b>Uuringud</b>	Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	
	Aeg-ajalt		Vere kreatiniinisalduse suurenemine

<sup>a</sup>Teatatud on vaid suurimast esinemissagedusest, mida täheldati kliinilistes uuringutes (põhineb uuringutel CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 ja M12-175).

Äge müeloidleukeemia

Kõrvaltoimete sagedused, mis leiti Venclyxto puhul kombinatsioonis hüpometüüliva ainega ÄML-iga patsientidel, on kokku võetud tabelis 9.

Tabel 9. Kõrvaltoimed, millest teatati venetoklaksiga ravitud ÄML-iga patsientidel

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõik astmed <sup>a</sup>	≥ 3. aste <sup>a</sup>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Väga sage	Pneumoonia <sup>b</sup> Sepsis <sup>b</sup> Kusetee infektsioon	Pneumoonia <sup>b</sup> Sepsis <sup>b</sup>
	Sage		Kusetee infektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Väga sage	Neutropeenia <sup>b</sup> Febriilne neutropeenia Aneemia <sup>b</sup> Trombotsütopeenia <sup>b</sup>	Neutropeenia <sup>b</sup> Febriilne neutropeenia Aneemia <sup>b</sup> Trombotsütopeenia <sup>b</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Väga sage	Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia
	Sage	Tuumori lüüsi sündroom	Söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt		Tuumori lüüsi sündroom
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Pearinglus/minestus <sup>b</sup> Peavalu	
	Sage		Pearinglus/minestus <sup>b</sup>
	Aeg-ajalt		Peavalu
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Väga sage	Hüpotensioon Verejooks <sup>b</sup>	Verejooks <sup>b</sup>
	Sage		Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Väga sage	Düspnoe	
	Sage		Düspnoe
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine Stomatiit Kõhuvalu	
	Sage		Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine
	Aeg-ajalt		Stomatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Sage	Koletsüstiit/kolelitiias <sup>b</sup>	Koletsüstiit/kolelitiias <sup>b</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	Artralgia	
	Aeg-ajalt		Artralgia



<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	Väsimus Asteenia	
	Sage		Väsimus Asteenia
<b>Uuringud</b>	Väga sage	Kehakaalu vähenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine	
	Sage		Kehakaalu vähenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine
<sup>a</sup> Teatatud on vaid suurimast esinemissagedusest, mida täheldati kliinilistes uuringutes (põhineb uuringutel VIALE-A ja M14-358). <sup>b</sup> Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.			

### Ravi katkestamine ja annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

#### *Krooniline lümfotsüüt leukeemia*

Uuringutes CLL14 ja MURANO katkestati kõrvaltoimete tõttu ravi 16% patsientidest, kes said ravi venetoklaksi kombinatsioonis vastavalt obinutuzumabi või rituksimabiga.. Venetoklaksi monoterapia uuringutes katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 11% patsientidest.

Kõrvaltoimete tõttu vajab annuse vähendamist 21% patsientidest, kes said ravi venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga uuringus CLL14, 15% patsientidest, kes said ravi venetoklaksi ja rituksimabi kombinatsiooniga uuringus MURANO, ja 14% patsientidest, kes said ravi venetoklaksiga monoterapia uuringutes.

Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravimi manustamine 74% patsientidest, kes said ravi venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga uuringus CLL14, ja 71% patsientidest, kes said ravi venetoklaksi ja rituksimabi kombinatsiooniga uuringus MURANO. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime, mis viis venetoklaksi manustamise katkestamiseni, oli neutropeenia (uuringutes CLL14 ja MURANO vastavalt 41% ja 43%). Venetoklaksi monoterapia uuringutes katkestati annustamine kõrvaltoimete tõttu 40% patsientidest. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime, mis viis venetoklaksi annustamise katkestamiseni, oli neutropeenia (5%).

#### *Äge müeloidleukeemia*

Uuringus VIALE-A esines venetoklaksiga ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu 24%-l venetoklaksi ja asatsitidiini kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu vähendati venetoklaksi annust 2%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestati venetoklaksi annuse manustamine 72%-l patsientidest. Luuüdis leukeemia taandumise saavutanud patsientidel katkestati annuse manustamine 53%-l ANC < 500/mikroliitris puhul. Levinumad kõrvaltoimed, mis põhjustasid venetoklaksi manustamise katkestamise (> 10%), olid febrilne neutropeenia, neutropeenia, pneumoonia ja trombotsütopeenia.

Uuringus M14-358 esines ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu 26%-l venetoklaksi ja detsitabiini kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu vähendati annust 6%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestati manustamine 65%-l patsientidest; kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid venetoklaksi manustamise katkestamise ( $\geq 5\%$ ), olid febrilne neutropeenia, neutropeenia / neutrofiilide arvu vähenemine, pneumoonia, trombotsüütide arvu vähenemine ja vere valgeliblede arvu vähenemine.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroom on tähtis tuvastatud risk venetoklaksiga ravi alustamisel.

### *Krooniline lümfotsüüt leukeemia*

Esialgsetes I faasi annuse leidmise uuringutes, kus tiitrimisfaas oli lühem (2...3 nädalat) ja algannus suurem, oli TLS-i esinemissagedus 13% (10/77; 5 laboratoorset TLS-i; 5 kliinilist TLS-i), sealhulgas kaks surmaga lõppenud juhtumit ja kolm ägeda neerupuudulikkuse juhtu, millest üks vajas dialüüsi.

TLS-i tekkerisk vähenes pärast seda, kui muudeti annustamisskeemi ning profülaktilisi ja jälgimismeetmeid. Venetoklaksi kliinilistes uuringutes hospitaliseeriti patsiendid, kellel oli ükskõik milline mõõdetav lümfisõlm  $\geq 10$  cm või kellel oli nii  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$  kui ka ükskõik milline mõõdetav lümfisõlm  $\geq 5$  cm, et tagada intensiivsem hüdratsioon ja jälgimine tiitrimisfaasis 20 mg ja 50 mg esimesel manustamispäeval (vt lõik 4.2).

168 KLL-iga patsiendi seas, kes alustasid ravi 20 mg ööpäevase annusega ja suurendasid 5 nädala jooksul annust 400 mg-ni uuringutes M13-982 ja M14-032, oli TLS-i esinemissagedus 2%. Kõikide juhtude puhul oli tegemist laboratoorse TLS-iga (laboratoorsed kõrvalekalded, mis vastasid kahele või enamale järgmisele kriteeriumile 24 tunni jooksul: kaalium  $> 6$  mmol/l, kusihape  $> 476$   $\mu$ mol/l, kaltsium  $< 1,75$  mmol/l või fosfor  $> 1,5$  mmol/l; või neid kirjeldati TLS juhtudena) ja need tekkisid patsientidel, kellel oli(d) lümfisõlm(ed)  $\geq 5$  cm või  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ . Nendel patsientidel ei täheldatud TLS-i kliinilisi tagajärgi, nagu äge neerupuudulikkus, südame rütmihäired või äkksurm ja/või krambihood. Kõikidel patsientidel oli  $CrCl \geq 50$  ml/min.

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus (MURANO) oli TLS-i esinemissagedus venetoklaks + rituksimabiga ravitud patsientidel 3% (6/194). Pärast 77/389 patsiendi kaasamist uuringusse muudeti protokoll, lisades sinna kehtiva TLS profülaktika ja jälgimismeetmed, mida on kirjeldatud lõigus „Annustamine“ (vt lõik 4.2). Kõik TLS juhud esinesid venetoklaksi annuse tiitrimise faasis ning lahenesid kahe päeva jooksul. Kõik kuus patsienti läbisid annuse tiitrimise faasi ja saavutasid venetoklaksi soovitatava ööpäevase annuse 400 mg. Kliinilist TLS ei täheldatud patsientidel, kes järgisid kehtivat 5-nädalast annuse tiitrimise skeemi ning TLS ennetavaid ja jälgimismeetmeid (vt lõik 4.2).  $\geq 3$ . astme TLS-iga seotud laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedused olid hüperkaleemia 1%, hüperfosfateemia 1% ja hüperurikeemia 1%.

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus (CLL14) oli TLS-i esinemissagedus 1,4% (3/212) venetoklaksiga + obinutuzumabiga ravitud patsientidest. Kõik kolm TLS-i juhtu taandusid ega toonud kaasa uuringus osalemise katkestamist. Kahel juhul lükati TLS-i juhtude tõttu obinutuzumabi manustamine edasi.

Turuletulekujärgse järelevalve ajal on pärast 20 mg venetoklaksi ühekordset annust teatatud TLS-ist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Äge müeloidleukeemia*

Randomiseeritud III faasi uuringus (VIALE-A) venetoklaksiga kombinatsioonis asatsitidiiniga oli TLS-i esinemissagedus 1,1% (3/283, 1 kliiniline TLS). Lisaks standardsetele profülaktika- ja jälgimismeetmete kasutamisele enne venetoklaksiga ravi alustamist oli uuringus vajalik vere valgeliblede arvu vähendamine  $< 25 \times 10^9/l$  ja annuse tiitrimise skeem (vt lõik 4.2). Kõik TLS-i juhtumid ilmsesid annuse tiitrimise ajal.

Uuringus M14-358 ei teatatud venetoklaksi puhul kombinatsioonis detsitabiiniga laboratoorsetest ega kliinilistest TLS-i juhtumitest.

### Neutropeenia ja infektsioonid

Neutropeenia on Venclyxto raviga kaasnev tuvastatud risk.

#### *Krooniline lümfotsüüt leukeemia*

Uuringus CLL14 teatati venetoklaksi + obinutuzumabi harus neutropeeniast (kõik raskusastmed) 58% patsientidest; neutropeenia tõttu katkestati ravimi manustamine 41% venetoklaksi + obinutuzumabiga ravitud patsientidest ja ravi venetoklaksiga katkestas 2% patsientidest. Kolmanda astme neutropeeniast teatati 25% patsientidest ja 4. astme neutropeeniast 28% patsientidest. Kolmanda ja 4. astme neutropeenia mediaankestus oli 22 päeva (vahemik 2...363 päeva). Febriilsest neutropeeniast teatati 6% patsientidest,  $\geq 3$ . raskusastmega infektsioonidest 19% ja rasketest infektsioonidest 19% patsientidest. Infektsiooni tõttu suri ravi ajal 1,9% patsientidest ja pärast ravi katkestamist 1,9% patsientidest.

Uuringus MURANO teatati neutropeeniast (kõik raskusastmed) 61% patsientidest venetoklaks + rituksimabi harus. Neljakümne kolmel protsendil patsientidest, kes said ravi venetoklaks + rituksimabiga, tuli annustamine katkestada ning 3% patsientidest lõpetasid ravi venetoklaksiga neutropeenia tõttu. 3. astme neutropeeniast teatati 32% patsientidest ja 4. astme neutropeeniast teatati 26% patsientidest. 3. või 4. astme neutropeenia mediaanne kestus oli 8 päeva (vahemik: 1...712 päeva). Venetoklaks + rituksimabiga ravi puhul teatati febriilsest neutropeeniast 4% patsientidest,  $\geq 3$ . astme infektsioonidest 18% ja tõsistest infektsioonidest 21% patsientidest.

#### *Äge müeloidleukeemia*

VIALE A uuringus teatati  $\geq 3$  astme neutropeeniast 45% patsientidest. Järgnevaid esines vastavalt ka venetoklaksi + asatsitidiini harus võrreldes platseebo + asatsitidiini haruga: febriilne neutropeenia 42% vs 19%,  $\geq 3$  astme infektsioonid 64% vs 51% ja tõsised infektsioonid 57% vs 44%.

M14-358 uuringus teatati neutropeeniast venetoklaks + detsitabiini rühmas 35% -l (kõik astmed) ja 35% -l (3. või 4. aste) patsientidest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Venetoklaksil spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja tagada vajalik toetav ravi. Tiitrimisfaasis tuleb ravi katkestada ja patsiente hoolikalt jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite (palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, segasus, õhupuudus, krambihood, ebakorrapärane südamepegevus, tume või hägune uriin, ebatavaline väsimus, lihas- või liigesevalu, kõhuvalu või puhitus) ning muu toksilisuse suhtes (vt lõik 4.2). Venetoklaksi suure jaotusruumala ja ulatusliku valkudega seonduvuse põhjal ei ole tõenäoliselt võimalik dialüüsi teel venetoklaksi olulisel määral organismist eemaldada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX52

## Toimemehhanism

Venetoklaks on antiapoptootilise B-rakulise lümfoomi valgu 2 (BCL-2) tugev ja selektiivne inhibiitor. BCL-2 üleekspressiooni on näidatud KLL-i ja ÄML-i rakkudes, kus see vahendab kasvajakude elulemust ja seda on seostatud resistentsusega kemoterapeutikumide suhtes. Venetoklaks seondub otseselt BCL-2 BH3-seondumisvaoga, asendades BH3 motiivi sisaldavad proapoptootilised valgud nagu BIM, et algatada mitokondri välismembraani permeabilisatsioon (MOMP), kaspaasi aktivatsioon ja programmeeritud rakusurm. Mittekliinilistes uuringutes on venetoklaks näidanud tsütotoksilist aktiivsust kasvajakudes, kus esineb BCL-2 üleekspressioon.

## Farmakodünaamilised toimed

### *Südame elektrofüsioloogia*

176 patsiendi osalusega avatud ühe uuringurühmaga uuringus hinnati venetoklaksi korduvate annuste kuni 1200 mg üks kord ööpäevas toimet QTc-intervallile. Venetoklaksil puudus mõju QTc-intervallile, samuti puudus seos venetoklaksi ekspositsiooni ja QTc-intervalli muutuse vahel.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### *Krooniline lümfootsütleukeemia*

*Venetoklaks kombinatsioonis obinutuzumabiga eelnevalt mitteravitud KLL-iga patsientide ravis – uuring BO25323 (CLL14)*

Randomiseeritud (1:1) mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus hinnati venetoklaksi + obinutuzumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes obinutuzumabi + kloorambutsiiliga varem mitteravitud KLL-i ja kaasuvate haigustega patsientidel (kumulatiivne haiguse hindamise skaala [*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS] koguskoor > 6 või kreatiniini kliirens [*creatinine clearance*, CrCl] < 70 ml/min). Enne obinutuzumabi manustamist hinnati uuringusse kaasatud patsiente TLS-i suhtes ja nad said vajaduse korral profülaktilist ravi. Kõik patsiendid said 1. tsükli 1. päeval obinutuzumabi annuse 100 mg, millele järgnes annus 900 mg, mille võis manustada kas 1. päeval või 2. päeval, seejärel annuse 1000 mg 1. tsükli 8. päeval ja 15. päeval ning iga järgmise tsükli 1. päeval, kokku 6 tsükli. Esimese tsükli 22. päeval alustasid venetoklaksi + obinutuzumabi harus ravitavad patsiendid ravi venetoklaksi annuse 5-nädalase tiitrimise skeemi järgi, jätkates seda kuni 2. tsükli 28. päevani. Pärast manustamise lõpetamist annuse tiitrimise skeemi järgi jätkasid patsiendid 3. tsükli 1. päevast kuni 12. tsükli viimase päevani venetoklaksi manustamist annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Iga tsükkel kestis 28 päeva. Obinutuzumabi + kloorambutsiili harru randomiseeritud patsiendid said 1. kuni 12. tsükli 1. päeval ja 15. päeval suukaudselt 0,5 mg/kg kloorambutsiili. Pärast ravi lõpetamist jälgiti patsiente haiguse progresseerumise suhtes ja üldise elulemuse (*Overall survival*, OS) osas.

Uuringueelsed demograafilised näitajad ja haiguse tunnused olid mõlemas uuringuharus sarnased. Mediaanvanus oli 72 aastat (vahemik 41...89 aastat), 89% olid valgenahalised ja 67% olid meessoost; vastavalt 36% ja 43% patsientidest oli Binet' staadium B ja C. CIRS-i mediaanskoor oli 8,0 (vahemik 0...28) ja 58% patsientidest oli CrCl < 70 ml/min. 17p deletsiooni täheldati 8% patsientidest, *TP53* mutatsioone 10%, 11q deletsiooni 19% ja mittemuteerunud *IgVH*-d 57% patsientidest. Järelkontrolli mediaankestus oli esmase analüüsi tegemise ajal 28 kuud (vahemik 0...36 kuud).

Uuringueelselt oli mõlemas uuringuharus lümfotsüütide mediaanarv  $55 \times 10^9$  rakku liitri kohta. Esimese tsükli 15. päeval oli mediaanarv vähenenud obinutuzumabi + klorambutsiili harus väärtuseni  $1,03 \times 10^9$  rakku liitri kohta (vahemik  $0,2...43,4 \times 10^9$  rakku liitri kohta) ja venetoklaksi + obinutuzumabi harus väärtuseni  $1,27 \times 10^9$  rakku liitri kohta (vahemik  $0,2...83,7 \times 10^9$  rakku liitri kohta).

Progressioonivaba elulemust (*progression-free survival*, PFS) hindasid uurijad kroonilise lümfotsüüt leukeemia rahvusvahelise töörühma (*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) poolt täiendatud Riikliku Vähiinstituudi sponsoreeritud töörühma (*National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG) juhiste (2008) alusel.

Esmase analüüsi ajal (andmete sulgemise kuupäev 17. august 2018) oli uurija hinnangul 14%-l (30/216) venetoklaksi + obinutuzumabi haru patsientidest tekkinud progressioonivaba elulemuse juhtum kas haiguse progresseerumise või surmana, võrreldes 36%-ga (77/216) obinutuzumabi + klorambutsiili harus (riskitiheduste suhe [HR]: 0,35 [95% usaldusvahemik [CI]: 0,23; 0,53];  $p < 0,0001$ , stratifitseeritud logaritmiline astaktest). Kummaski harus PFS-i mediaani ei saavutatud.

Progressioonivaba elulemust hindas ka sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) ja see oli kooskõlas uurija hinnatud progressioonivaba elulemusega.

Uurija hinnatud üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) oli venetoklaksi + obinutuzumabi ja obinutuzumabi + klorambutsiili harus vastavalt 85% (95% CI: 79,2; 89,2) ja 71% (95% CI: 64,8; 77,2) ( $p = 0,0007$ , Cochran-Manteli-Haenszeli test). Täieliku remissiooni + täieliku remissiooni koos mittetäieliku lümfotsüütide funktsiooni taastumisega (CR + CRi) esinemissagedus oli uurija hinnangul venetoklaksi + obinutuzumabi ja obinutuzumabi + klorambutsiili harus vastavalt 50% ja 23% ( $p < 0,0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel test).

Minimaalset residuaalset haigust (MRD) ravi lõpus hinnati alleelispetsiifilise oligonukleotiidi polümeraasi ahelreaktsiooni (ASO-PCR) analüüsiga. MRD negatiivsust defineeriti kui tulemust alla ühe KLL-raku  $10^4$  leukotsüüdi kohta. MRD negatiivsete määr perifeerses veres oli venetoklaksi + obinutuzumabi harus 76% (95% CI: 69,2; 81,1) võrreldes 35%-ga (95% CI: 28,8; 42,0) obinutuzumabi + klorambutsiili harus ( $p < 0,0001$ ). Uuringuplaani kohaselt tuli MRD-d lümfotsüütide funktsiooni taastumise hinnata ainult ravivastusega patsientidel (CR/CRi ja osaline remissioon [PR]). MRD negatiivse tulemuse esinemissagedus lümfotsüütide funktsioonis oli venetoklaksi + obinutuzumabi harus 57% (95% CI: 50,1; 63,6) ja obinutuzumabi + klorambutsiili harus 17% (95% CI: 12,4; 22,8) ( $p < 0,0001$ ).

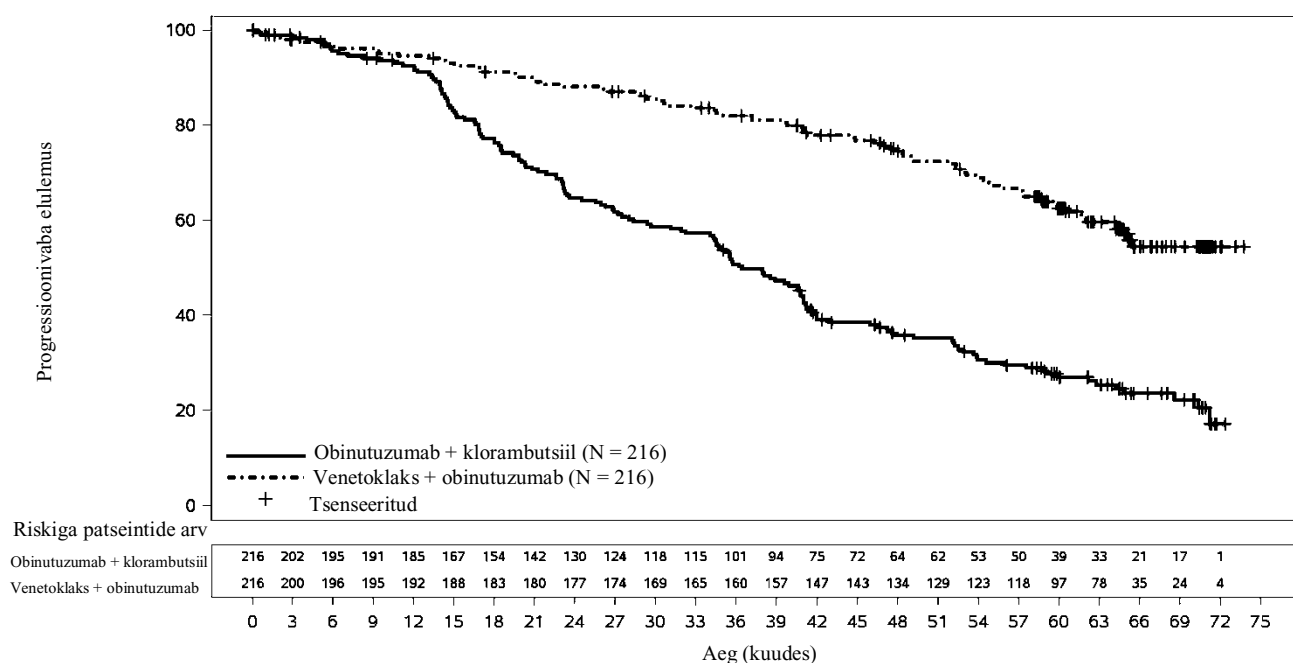
### *65-kuuline järelkontroll*

Efektiivsust hinnati pärast 65 kuu pikkust jälgimise mediaanset kestust (andmete sulgemise kuupäev 8. november 2021). CLL14 65-kuulise järelkontrolli efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 10. Uurija poolt hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri kõver on esitatud joonisel 1.

Tabel 10. Uurija hinnatud efektiivsustulemused uuringus CLL14 (65-kuuline järelkontroll)

Tulemusnäitaja	Venetoklaks + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambutsiil N = 216
Progressioonivaba elulemus		
Juhtude arv (%)	80 (37)	150 (69)
Mediaan, kuud (95% CI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Riskitiheduste suhe, stratifitseeritud (95% CI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Üldine elulemus		
Juhtude arv (%)	40 (19)	57 (26)
Riskitiheduste suhe, stratifitseeritud (95% CI)	0,72 (0,48; 1,09)	
CI = usaldusvahemik; NE = ei ole hinnatav; NR = ei saavutatud		

Joonis 1. Uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus CLL14 65-kuulise järelkontrolliga



Venetoklaksi + obinutuzumabiga ravi kasulikkust PFS-i osas võrreldes obinutuzumabi + klorambutsiiliga raviga täheldati kõikides hinnatud patsientide alarühmades, sealhulgas 17p deletsiooniga ja/või *TP53* mutatsiooniga ja/või *IgVH* mutatsioonita kõrge riskiga patsientidel.

*Venetoklaks kombinatsioonis rituksimabiga KLL-iga patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi – uuring GO28667 (MURANO)*

Ühes randomiseeritud (1:1) mitmekesuselises avatud III faasi uuringus hinnati venetoklaks + rituksimabi efektiivsust ja ohutust võrreldes bendamustiini + rituksimabiga eelnevalt ravitud KLL-iga patsientidel. Venetoklaks + rituksimabi haru patsiendid läbisid Venclxyto 5-nädalase annuse tiitrimise skeemi ning seejärel said 400 mg venetoklaksi üks kord ööpäevas 24 kuu jooksul alates rituksimabi 1. ravitsükli 1. päevast, kui ei esinenud haiguse progressiooni või mittevastuvõetavat toksilisust. Rituksimabi manustamist alustati pärast 5-nädalast annuse tiitrimise skeemi annusega 375 mg/m<sup>2</sup> 1. tsükli ja 500 mg/m<sup>2</sup> 2. kuni 6. tsükli. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva. Bendamustiini + rituksimabi rühma randomiseeritud patsiendid said bendamustiini annuses 70 mg/m<sup>2</sup> kuue (6) tsükli 1. ja 2. päeval ning rituksimabi nii nagu eespool kirjeldatud.

Mediaanne vanus oli 65 aastat (vahemik: 22 kuni 85); 74% olid mehed ja 97% olid valged. Mediaanne aeg diagnoosi saamisest oli 6,7 aastat (vahemik: 0,3 kuni 29,5). Mediaanne eelnevate raviridade arv oli 1 (vahemik: 1 kuni 5); see hõlmas alküülivaid aineid (94%), anti-CD20 antikehasid (77%), B-raku retseptori raja inhibiitoreid (2%) ja eelnevaid puriini analooge (81%, sh 55% fluradabiini + tsüklofosfamiidi + rituksimabi (FCR)). Algtasemel oli 47% patsientidest üks või mitu lümfisõlme  $\geq 5$  cm ning 68%-l oli ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . 17p deletsioon tuvastati 27% patsientidest, TP53 mutatsioonid 26%-l, 11q deletsioon 37%-l ja mittemuteerunud *IgVH* geen 68%-l. Mediaanne järelkontrolli aeg esmase analüüsi ajal oli 23,8 kuud (vahemik: 0,0 kuni 37,4 kuud).

Progressioonivaba elulemust hinnati uurivate arstide poolt IWCLL poolt täiendatud NCI-WG juhiste (2008) alusel.

Esmase analüüsi ajal (andmete sulgemise kuupäev 8. mai 2017) esines PFS-i mõjutavaid juhtumeid 16% (32/194) patsientidel venetoklaksi + rituksimabi harus võrreldes 58%-ga (114/195) bendamustiini + rituksimabi harus (riskitiheduste suhe: 0,17 [95% CI: 0,11; 0,25];  $p < 0,0001$ , stratifitseeritud logaritmiline astaktest). PFS juhud hõlmasid 21 haiguse progressiooni ja 11 surmajuhtu venetoklaksi + rituksimabi harus ning 98 haiguse progressiooni ja 16 surmajuhtu bendamustiini + rituksimabi harus. Venetoklaksi + rituksimabi harus PFS-i mediaani ei saavutatud ja see oli bendamustiini + rituksimabi harus 17,0 kuud (95% CI: 15,5; 21,6).

12 ja 24 kuu hinnanguline PFS oli vastavalt 93% (95% CI: 89,1; 96,4) ja 85% (95% CI: 79,1; 90,6) venetoklaksi + rituksimabi harus ning 73% (95% CI: 65,9; 79,1) ja 36% (95% CI: 28,5; 44,0) bendamustiini + rituksimabi harus.

Esmase analüüsi efektiivsustulemused, mida hindas ka IRC, näitasid progressiooni või surma riski statistiliselt olulist 81%-list vähenemist patsientidel, kes said ravi venetoklaksi + rituksimabiga (riskitiheduste suhe: 0,19 [95% CI: 0,13; 0,28];  $p < 0,0001$ ).

Uurija poolt hinnatud ORR oli venetoklaksi + rituksimabiga ravitud patsientidel 93% (95% CI: 88,8; 96,4), CR + CRi määr 27%, nodulaarse osalise remissiooni (*Nodular partial remission*, nPR) määr 3% ja PR-i määr 63%. Bendamustiini + rituksimabiga ravitud patsientidel oli ORR 68% (95% CI: 60,6; 74,2), CR + CRi määr 8%, nPR määr 6% ja PR määr 53%. Ravivastuse kestuse (*Duration of response*, DOR) mediaani ei saavutatud ligikaudu 23,8 kuud kestnud mediaanse jälgimisperioodi kestel. IRC hinnatud ORR oli venetoklaksi + rituksimabiga ravitud patsientidel 92% (95% CI: 87,6; 95,6), CR + CRi määr 8%, nPR määr 2% ja PR määr 82%. Bendamustiini + rituksimabiga ravitud patsientidel oli IRC hinnatud ORR 72% (95% CI: 65,5; 78,5), CR + CRi määr 4%, nPR määr 1% ja PR määr 68%. Lahknevused IRC ja uurija poolt hinnatud CR määrades tulenesid KT uuringul esinevate residuaalsete adenopaatiate tõlgendustest.

18 patsiendil venetoklaksi + rituksimabi harus ja kolmel patsiendil bendamustiini + rituksimabi harus olid negatiivsed luuüdi tulemused ja  $< 2$  cm lümfisõlmed.

MRD hindamiseks kombinatsioonravi lõpus kasutati ASO-PCR ja/või voolutsütomeetriat. MRD negatiivsust defineeriti kui tulemust alla ühe KLL raku  $10^4$  leukotsüüdi kohta. MRD negatiivsete määr perifeerses veres oli 62% (95% CI: 55,2; 69,2) venetoklaksi + rituksimabi harus võrreldes 13%-ga (95% CI: 8,9; 18,9) bendamustiini + rituksimabi harus. Neist patsientidest, kelle kohta olid saadaval MRD tulemused perifeerses veres, olid 72% (121/167) venetoklaksi + rituksimabi harus ja 20% (26/128) bendamustiini + rituksimabi harus MRD negatiivsed. MRD negatiivsete määr luuüdis oli 16% (95% CI: 10,7; 21,3) venetoklaksi + rituksimabi harus ja 1% (95% CI: 0,1; 3,7) bendamustiini + rituksimabi harus. Neist patsientidest, kelle kohta olid saadaval MRD tulemused luuüdis, olid 77% (30/39) venetoklaksi + rituksimabi harus ja 7% (2/30) bendamustiini + rituksimabi harus MRD negatiivsed.

OS-i mediaani ei saavutatud kummaski raviharus. Suri 8% (15/194) venetoklaksi + rituksimabiga ravitud patsientidest ja 14% (27/195) bendamustiini + rituksimabiga ravitud patsientidest (riskitiheduste suhe: 0,48 [95% CI: 0,25; 0,90]).

Andmete sulgemise kuupäevaks oli 12% (23/194) venetoklaksi + rituksimabi haru patsientidest ja 43% (83/195) bendamustiini + rituksimabi haru patsientidest alustanud uut leukeemiavastast ravi või surnud (stratifitseeritud riskitiheduste suhe: 0,19; [95% CI: 0,12; 0,31]). Uue leukeemiavastase ravi või surma mediaanaega venetoklaksi + rituksimabi harus ei saavutatud ja bendamustiini + rituksimabi harus oli see 26,4 kuud.

### 59 kuu järelkontroll

Efektiivsust hinnati pärast 59 kuu pikkust jälgimise mediaankestust (andmete sulgemise kuupäev 8. mai 2020). MURANO uuringu 59 kuulise järelkontrolli efektiivsustulemused on toodud tabelis 11.

Tabel 11. Uuriija hinnatud efektiivsustulemused uuringus MURANO (59 kuuline jälgimine)

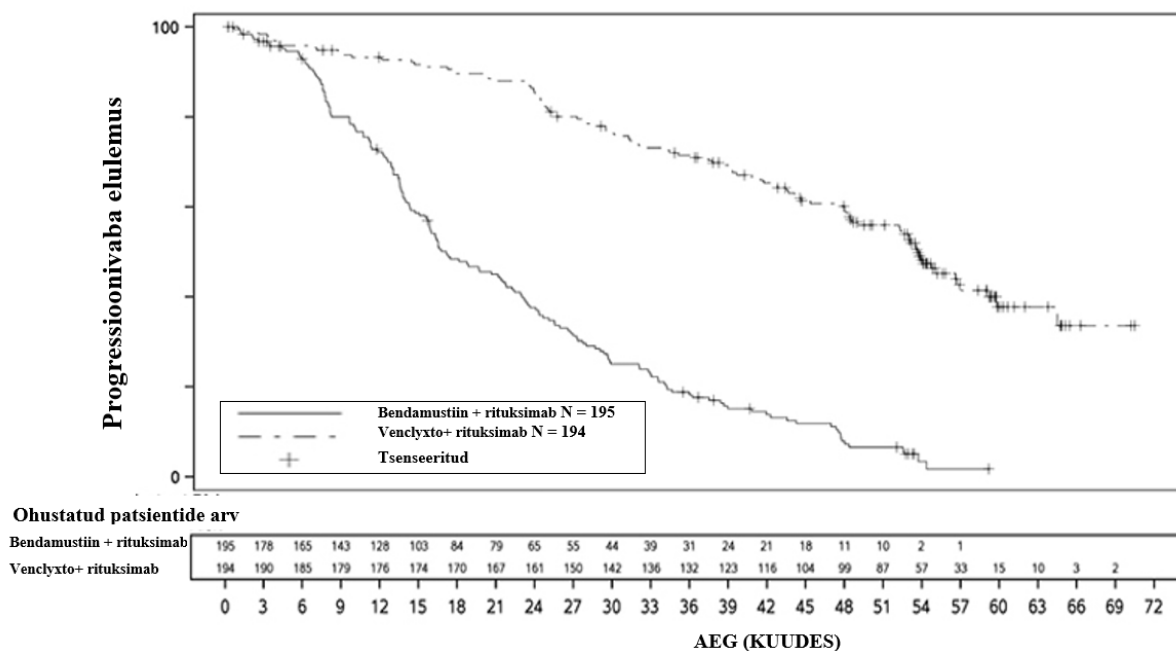
Tulemusnäitaja	Venetoklaks + rituksimab N = 194	Bendamustiin + rituksimab N = 195
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Juhtumite arv (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Mediaan, kuud (95% CI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Riskitiheduste suhe, stratifitseeritud (95% CI)	0,19 (0,15; 0,26)	
<b>Üldine elulemus</b>		
Juhtumite arv (%)	32 (16)	64 (33)
Riskimäär (95% CI)	0,40 (0,26; 0,62)	
60 kuu hinnanguline, % (95% CI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
<b>Aeg järgmise leukeemiavastase ravini</b>		
Juhtumite arv (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Mediaan, kuud (95% CI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Riskitiheduste suhe, stratifitseeritud (95% CI)	0,26 (0,20; 0,35)	
<b>MRD negatiivsus<sup>c</sup></b>		
Perifeerne veri ravi lõpus, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
3-aastane hinnanguline PFS ravi lõpust, % (95% CI) <sup>e</sup>	61 (47,3; 75,2)	NA <sup>f</sup>
3-aastane hinnanguline OS ravi lõpust, % (95% CI) <sup>e</sup>	95 (90,0; 100,0)	NA <sup>f</sup>
CI = usaldusvahemik; MRD = minimaalne residuaalne haigus; NE = ei ole hinnatav; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; NA = ei ole saadaval. 87 ja 14 juhtumit venetoklaksi + rituksimabi harus olid põhjustatud haiguse progressioonist ja surmast, võrreldes vastavalt 148 ja 19 juhuga bendamustiini + rituksimabi harus. 68 ja 21 juhtumit venetoklaksi + rituksimabi harus olid põhjustatud patsientide uue leukeemiavastase ravi alustamisest ja surmast, võrreldes vastavalt 123 ja 26 juhuga bendamustiini + rituksimabi harus. <sup>c</sup> Minimaalse residuaalse haiguse hindamiseks kasutati alleelispetsiifilist oligonukleotiidi polümeraasi ahelreaktsiooni (ASO-PCR) ja/või voolutsütomeetriat. Negatiivse staatuse piirmääraks oli üks KLL-i rakk 10 <sup>4</sup> leukotsüüdi kohta. <sup>d</sup> Patsientidel, kes läbisid venetoklaksi ravi ilma progressioonita (130 patsienti). <sup>e</sup> Patsientidel, kes läbisid venetoklaksi ravi ilma progressioonita ja olid MRD negatiivsed (83 patsienti). <sup>f</sup> Ei ole ekvivalentne bendamustiini + rituksimabi haru ravilõpu visiidiga.		

Kokku läbisid 130 patsienti venetoklaksi + rituksimabi harus 2-aastase venetoklaksi ravi ilma haiguse progressioonita. Neil patsientidest oli hinnanguline PFS kolm aastat pärast ravi 51% (95% CI: 40,2; 61,9).

Uuriija poolt hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri kõver on esitatud joonisel 2.



Joonis 2. Urija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus MURANO (andmete sulgemise kuupäev 8. mai 2020) 59-kuulise jälgimisega



### Alarühmade analüüsi tulemused

Venetoklaksi + rituksimabi puhul täheldatud PFS-i paremus võrreldes bendamustiini + rituksimabiga oli ühtlaselt jälgitav kõikides hinnatud patsiendi alarühmades, sh kõrge riskiga patsientidel, kellel oli 17p deletsioon/TP53 mutatsioon ja/või mittemuteerunud *IgVH* (joonis 3).

Joonis 3. Metajoonis: progressioonivaba elulemus uurija hinnangul alarühmades uuringus MURANO (andmete sulgemise kuupäev 8. mai 2020) 59 kuulise jälgimisega

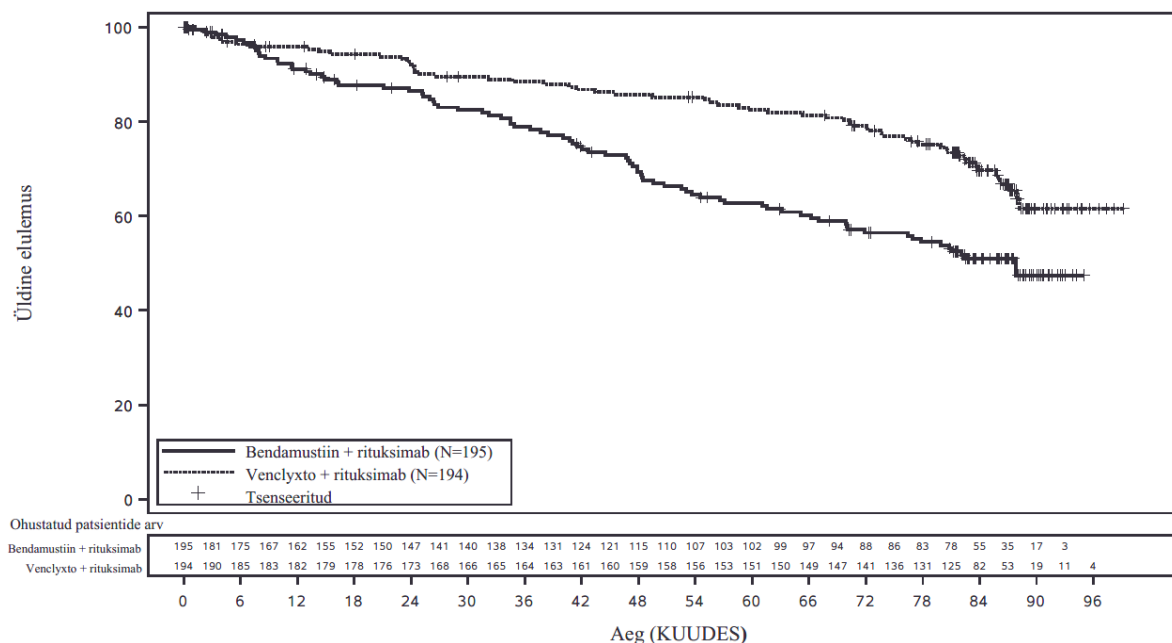
Alarühmad	Bendamustiin + rituksimab (N = 195)			N	Venetoklaks + rituksimab (N = 194)		Riskitiheduste suhe	95% Waldi CI	Venetoklaks+ rituksimab paremus	Bendamustiin + rituksimab paremus
	Kokku n	n	Mediaan (kuudes)		Mediaan (kuudes)	Riskitiheduste suhe				
<b>Kõik patsiendid</b>	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16; 0,27)			
<b>Kromosoom 17p deletsioon (tsentraalne)</b>										
Normaalne	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13; 0,27)			
Abnormaalne	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16; 0,45)			
<b>p53 mutatsioon ja/või 17p deletsioon (tsentraalne)</b>										
Mittemuteerunud	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12; 0,26)			
Muteerunud	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17; 0,38)			
<b>Vanuserühm 65 (a)</b>										
< 65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14; 0,29)			
>= 65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14; 0,30)			
<b>Vanuserühm 75 (a)</b>										
< 75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16; 0,28)			
>= 75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12; 0,51)			
<b>Eelnevate raviskeemide arv</b>										
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13; 0,26)			
> 1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17; 0,38)			
<b>Lümfisõlmede haigus (suurima läbimõõduga lümfisõlmed)</b>										
< 5 cm	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14; 0,30)			
>= 5 cm	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13; 0,29)			
<b>Ravieelne <i>IgVH</i> mutatsiooni staatus</b>										
Muteerunud	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07; 0,26)			
Mittemuteerunud	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13; 0,26)			
<b>Refraktaarne vs. Retsidiiv enamiku eelnenud ravide suhtes</b>										
Refraktaarne	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17; 0,66)			
Retsidiiv	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14; 0,25)			

17p deletsiooni staatus tehti kindlaks kesklabori analüüsitulemuste põhjal. Stratifitseerimata riskitiheduste suhe on näidatud X-teljel logaritmilisel skaalal. NE = ei ole hinnatav.

### Lõplik üldise elulemuse analüüs (86-kuuline jälgimine)

Lõpliku OS-i analüüsi ajal (andmete sulgemise kuupäev 03. august 2022) oli surnud kokku 144 randomiseeritud patsienti; 60/194 patsienti (31%) venetoklaksi + rituksimabi harus ja 84/195 patsienti (43%) bendamustiini + rituksimabi harus. Venetoklaksi + rituksimabi harus OS-i mediaani ei saavutatud ja bendamustiini + rituksimabi harus oli see 88 kuud. Hinnanguline surmarisk vähenes venetoklaksi + rituksimabiga ravitud patsientidel 47% (stratifitseeritud HR = 0,53; 95% CI: 0,37; 0,74). Lõplik OS-i analüüs ei ole I tüüpi vea suhtes kontrollitud. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver on näidatud joonisel 4.

Joonis 4: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus MURANO (andmete sulgemise kuupäev 03. august 2022) koos 86-kuulise jälgimisega



### Venetoklaksi monoterapia 17p deletsiooni või TP53 mutatsiooniga KLL-iga patsientide raviks – uuring M13-982

Ühe uuringurühmaga avatud mitmekesuselises uuringus (M13-982) hinnati venetoklaksi ohutust ja efektiivsust 107-l eelnevalt ravi saanud patsiendil, kellel oli 17p deletsiooniga KLL. Patsiendid järgisid 4...5-nädalast annuse tiitrimise skeemi, alustades 20 mg-st ja suurendades annust 50 mg, 100 mg, 200 mg ja lõpuks 400 mg-ni üks kord ööpäevas. Patsiendid jätkasid ravi venetoklaksiga annuses 400 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Mediaanvanus oli 67 aastat (vahemik: 37...85 aastat), 65% olid mehed ja 97% valge rassi esindajad. Mediaanaeg diagnoosimisest oli 6,8 aastat (vahemik: 0,1...32 aastat; N=106). Eelnevalt saadud KLL-i vastaste ravikuuride mediaanarv oli 2 (vahemik: 1...10 ravikuuri); 49,5% olid eelnevalt saanud nukleosiidi analoogi, 38% rituksimabi ja 94% alküülivat ainet (sh 33% bendamustiini). Uuringu alguses oli 53%-l patsientidest üks või enam lümfisõlme läbimõõduga  $\geq 5$  cm ja 51%-l oli ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . 37% (34/91) patsientidest olid refraktaarsed fludarabiini suhtes, 81%-l (30/37) oli mittemuteerunud *IgVH* geen ja 72%-l (60/83) esines *TP53* mutatsioon. Hindamise hetkel oli ravi kestuse mediaan 12 kuud (vahemik: 0...22 kuud).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR, hinnatuna IRC poolt IWCLL täiendatud NCI-WG juhiste (2008) alusel. Efektiivsustulemused on toodud tabelis 12. Efektiivsusandmed on esitatud 107 patsiendi kohta sulgemiskuupäevaga 30. aprill 2015. Ohutuse lisakohorti värvati veel 51 patsienti. Uurija hinnatud efektiivsustulemused on esitatud 158 patsiendi kohta hilisema sulgemiskuupäevaga 10. juuni 2016. 158 patsiendi ravi kestuse mediaan oli 17 kuud (vahemik: 0...34 kuud).

Tabel 12. Efektiivsustulemused 17p deletsiooniga eelnevalt ravitud KLL-iga patsientidel (uuring M13-982)

Tulemusnäitaja	IRC hinnang (N=107) <sup>a</sup>	Uurija hinnang (N=158) <sup>b</sup>
Andmete sulgemise kuupäev	30. aprill 2015	10. juuni 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, kuud, mediaan (95% CI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95% CI) 12 kuu näitaja 24 kuu näitaja	72 (61,8; 79,8) NA	77 (69,1; 82,6) 52 (43, 61)
PFS, kuud, mediaan (95% CI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, kuud, mediaan (vahemik)	0,8 (0,1...8,1)	1,0 (0,5...4,4)
<sup>a</sup> Ühel patsiendil ei esinenud 17p deletsiooni. <sup>b</sup> Sisaldab 51 ohutuse lisakohordi patsienti. CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon mittetäieliku luuüdi taastumisega; DOR = ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu läbivaatuskomitee; nPR = nodulaarne PR; NA = puudub; NR = saavutamata; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline remissioon; TTR = aeg esimese ravivastuseni.		

Minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) hindamiseks kasutati voolutsütomeetria 93-l patsiendil 158-st, kes saavutasid venetoklaksi raviga täieliku remissiooni (CR), täieliku remissiooni mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi) või osalise remissiooni (PR) minimaalse jääkhaigusega. MRD negatiivsust defineeriti kui tulemust alla 0,0001 (< 1 KLL rakk 10<sup>4</sup> leukotsüüdi kohta proovis). Kaksikümmend seitse protsenti (42/158) patsientidest olid perifeerses veres MRD negatiivsed, sealhulgas 16 patsienti, kes olid ka luuüdis MRD negatiivsed.

*Venetoklaksi monoterapia KLL-iga patsientide raviks, kellel on ravi B-raku retseptori raja inhibiitoriga ebaõnnestunud – uuring M14-032*

Venetoklaksi efektiivsust ja ohutust KLL-iga patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud ibrutiniibi või idelalisiiniga ja kellel see ravi oli ebaõnnestunud, hinnati avatud mitmekeskuselises mitterandomiseeritud II faasi uuringus (M14-032). Patsiendid järgisid venetoklaksi kasutamisel soovitatud annuse tiitrimise skeemi. Patsiendid jätkasid ravi 400 mg venetoklaksiga üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Andmete sulgemise ajal (26. juuli 2017) oli uuringusse kaasatud ja sai ravi venetoklaksiga 127 patsienti. Nendest 91 patsienti oli eelnevalt saanud ravi ibrutiniibiga (rühm A) ja 36 idelalisiiniga (rühm B). Mediaanvanus oli 66 aastat (vahemik: 28...85 aastat), 70% olid mehed ja 92% valge rassi esindajad. Mediaanaeg diagnoosimisest oli 8,3 aastat (vahemik: 0,3...18,5 aastat; N=96). Kromosoomi aberratsioonidest esinesid 11q deletsioon (34%, 43/127), 17p deletsioon (40%, 50/126), TP53 mutatsioon (38%, 26/68) ja mittemuteerunud IgVH (78%, 72/92). Uuringu alguses oli 41%-l patsientidest üks või enam lümfisõlme läbimõõduga ≥ 5 cm ja 31%-l oli ALC ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l. Eelnevalt saadud onkoloogiliste ravikuuride mediaanarv oli 4 (vahemik: 1...15) ibrutiniibiga ravitud patsientidel ja 3 (vahemik: 1...11) idelalisiiniga ravitud patsientidel. Kokku 65% patsientidest olid eelnevalt saanud nukleosiidi analoogi, 86% rituksimabi, 39% teisi monoklonaalseid antikehi ja 72% alküülivat ainet (sh

41% bendamustiini). Hindamise hetkel oli venetoklaksi ravi kestuse mediaan 14,3 kuud (vahemik: 0,1...31,4 kuud).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR vastavalt IWCLL täiendatud NCI-WG juhistele. Ravivastuse hindamised viidi läbi 8 nädala, 24 nädala ja seejärel iga 12 nädala järel.

Tabel 13. Uurija hinnatud efektiivsustulemused patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud ravi B-raku retseptori raja inhibiitoriga (uuring M14-032)

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Rühm A (ebaõnnestunud ibrutiniibravi) (N=91)</b>	<b>Rühm B (ebaõnnestunud idelalisiibravi) (N=36)</b>	<b>Kokku (N=127)</b>
ORR, % (95% CI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) 12 kuu näitaja 24 kuu näitaja	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, kuud, mediaan (95% CI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95% CI) 12 kuu näitaja	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, kuud, mediaan (vahemik)	2,5 (1,6...14,9)	2,5 (1,6...8,1)	2,5 (1,6...14,9)
17p deletsiooni ja/või <i>TP53</i> mutatsiooni staatus			
ORR, % (95% CI)			
Jah	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Ei	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon mittetäieliku luuüdi taastumisega; nPR = nodulaarne PR; NR = ei saavutatud; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline remissioon; TTR = aeg esimese ravivastuseni.			

Efektiivsusandmeid hindas täiendavalt IRC, demonstreerides kombineeritud ORR-i 70% (rühm A: 70%; rühm B: 69%). Üks patsient (kellel ebaõnnestus ravi ibrutiniibiga) saavutas CRi. 17p deletsiooni ja/või *TP53* mutatsiooniga patsientidel oli ORR 72% (33/46) (95% CI: 56,5; 84,0) rühmas A ja 67% (8/12) (95% CI: 34,9; 90,1) rühmas B. Ilma 17p deletsiooni ja/või *TP53* mutatsioonita patsientidel oli ORR 69% (31/45) (95% CI: 53,4; 81,8) rühmas A ja 71% (17/24) (95% CI: 48,9; 87,4) rühmas B.

OS-i ja DOR-i mediaani ei saavutatud järelkontrolli mediaankestuse jooksul, mis rühmas A oli ligikaudu 14,3 kuud ja rühmas B 14,7 kuud.

Kakskümmend viis protsenti (32/127) patsientidest olid perifeerses veres MRD negatiivsed, sh 8 patsienti, kes olid MRD negatiivsed ka luuüdis.

#### Äge müeloidleukeemia

Venetoklaksi uuriti täiskasvanud patsientidel, kes olid  $\geq 75$ -aastased või kellel olid kaasuvad haigused, mis välistasid intensiivse induktsioonkemoterapia kasutamise, tuginedes vähemalt ühele järgmistest kriteeriumidest: ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime staatus 2–3, kaasnev

raske südame- või kopsuhaigus, mõõdukas maksakahjustus, kreatiniini kliirens (CrCl) < 45 ml/min või teine kaasnev haigus.

*Venetoklaks kombinatsioonis asatsitidiiniga esmaselt diagnoositud ÄML-iga patsientide raviks – uuring M15-656 (VIALE-A)*

VIALE-A oli randomiseeritud (2:1) III faasi topeltpime platseebo kontrolliga uuring, milles hinnati venetoklaksi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis asatsitidiiniga esmaselt diagnoositud ÄML-iga patsientidel, kes ei olnud intensiivse keemiaravi jaoks sobivad.

VIALE-A patsiendid lõpetasid esimese 28-päevase ravitsükli ajal 3-päevase tiitrimise skeemi lõpliku annusega 400 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2) ja said järgnevatel ravitsüklitel venetoklaksi 400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Asatsitidiini manustati 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt või subkutaanselt iga 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval, alustades 1. tsükli 1. päevast. Tiitrimise ajal said patsiendid TLS-i profülaktikat ja nad hospitaliseeriti jälgimiseks. Kui luuüdi hindamine kinnitas remissiooni, mis oli määratletud kui leukeemiliste blastide arvu alla 5% 4. raskusastme tsütopeniaga pärast 1. ravitsükli, katkestati venetoklaksiga või platseeboga ravi kuni 14 päevaks või kuni saadi ANC ≥ 500/mikroliitris ja trombotsüütide arv ≥ 50 × 10<sup>3</sup>/mikroliitris. Patsientidel, kellel esines 1. tsükli lõpus resistentne haigus viidi luuüdi hindamine läbi pärast 2. või 3. tsükli ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Asatsitidiini manustamist jätkati pärast katkestamist samal päeval kui venetoklaksiga või platseeboga ravi (vt lõik 4.2). Asatsitidiini annuse vähendamine viidi läbi kliinilises uuringus hematoloogilise toksilisuse ravimiseks (vt asatsitidiini ravimi omaduste kokkuvõte). Patsiendid jätkasid ravitsükleid kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Kokku randomiseeriti 431 patsienti: 286 venetoklaks + asatsitidiini harusse ja 145 platseebo + asatsitidiini harusse. Venetoklaks + asatsitidiini ja platseebo + asatsitidiini harude demograafilised ja haigusnäitajad olid algtaasel sarnased. Üldiselt oli mediaanne vanus 76 aastat (vahemik: 49...91 aastat), 76% olid valgest rassist, 60% olid mehed ja ECOG sooritusvõime staatus lähtetasemel oli 0 või 1 55%-l patsientidel, 2 40%-l patsientidel ja 3 5%-l patsientidel. 75%-l patsientidel oli *de novo* ÄML ja 25%-l sekundaarne ÄML. Ravi alguses oli 29%-l patsientidel luuüdi blastide arv < 30%, 22%-l patsientidel luuüdi blastide arv ≥ 30%...<50% ja 49%-l ≥ 50%. Vahepealne või halb tsütogeneetiline risk esines vastavalt 63%-l ja 37%-l patsientidel. Tuvastati järgmised mutatsioonid: *TP53* mutatsioon 21%-l (52/249), *IDH1* ja/või *IDH2* mutatsioon 24%-l (89/372), 9% (34/372) *IDH1*-ga; 16% (58/372) *IDH2*-ga, 16% (51/314) *FLT3*-ga ja 18% (44/249) *NPM1*-ga.

Uuringu esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), mida mõõdeti randomiseerimise kuupäevast surmani mis tahes põhjusel, ja täielik remissiooni määr (täielik remissioon + täielik remissioon koos mittetäieliku hemogrammi taastumisega [CR+CRi]). Analüüsi ajal oli üldine järelkontrolli mediaan 20,5 kuud (vahemik: < 0,1...30,7 kuud).

Venetoklaks + asatsitidiini puhul leiti 34% surmariski vähenemine võrreldes platseebo + asatsitidiiniga (p < 0,001). Tulemused on näidatud tabelis 14.

Tabel 14. Efektiivsustulemused uuringus VIALE-A

Tulemusnäitaja	Venetoklaks + asatsitidiin	Platseebo + asatsitidiin
Üldine elulemus <sup>a</sup>	(N = 286)	(N = 145)
Juhtumite arv n (%)	161 (56)	109 (75)
Elulemuse mediaan, kuud (95% CI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Riskitiheduste suhe <sup>b</sup> (95% CI)	0,66 (0,52, 0,85)	
p-väärtus <sup>b</sup>	< 0,001	
CR+CRi määr <sup>c</sup>	(N = 147)	(N = 79)

n (%)	96 (65)	20 (25)
(95% CI)	(57; 73)	(16; 36)
p-väärtus <sup>d</sup>	< 0,001	

CI = usaldusvahemik; CR = (täielik remissioon) määratleti kui neutrofiilide absoluutarv >1000/mikroliitris, trombotsüüdid > 100 000/mikroliitris, erütrotsüütide ülekannetest sõltumatus ja luuüdi < 5% blastidega. Tsirkuleerivate ja Aueri kepikestega blastide puudumine; ekstramedullaarse haiguse puudumine; CRi = täielik remissioon koos mittetäieliku hemogrammi taastumisega.

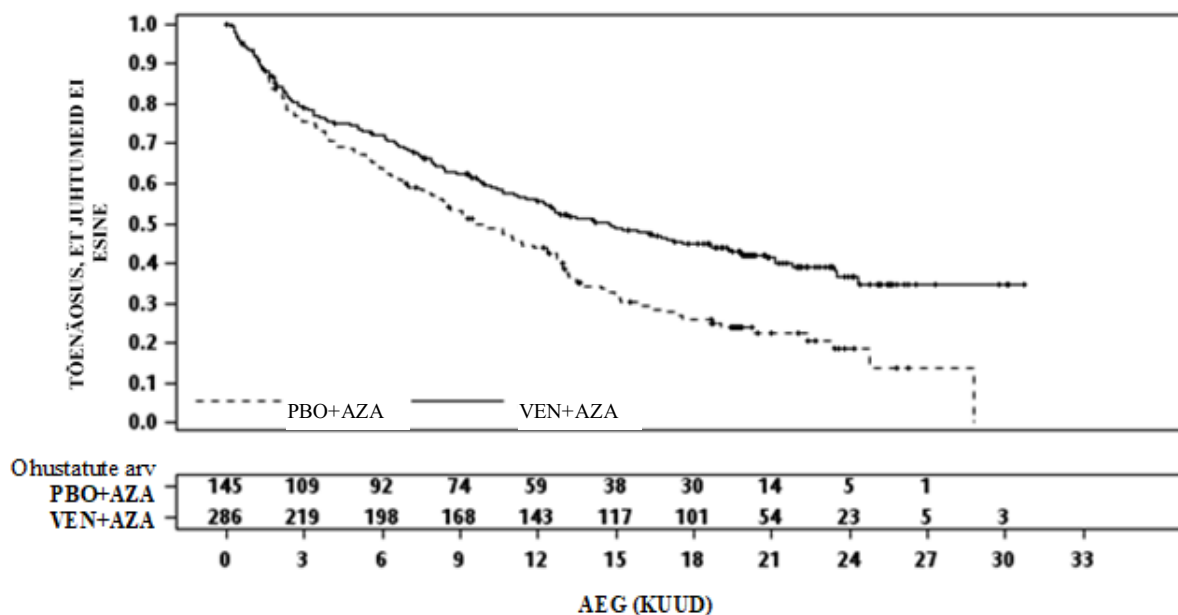
<sup>a</sup>Kaplan-Meieri hinnang teisel vaheanalüüsil (andmete esitamise kuupäev 4. jaanuar 2020).

<sup>b</sup>Riskitiheduste suhte hinnang (venetoklaks + asatsitidiin vs platseebo + asatsitidiin) põhineb Coxi proportsionaalsel ohumudelil, stratifitseerituna tsütogeneetika (keskmise riskiga, halva riskiga) ja vanuse (18...< 75, ≥ 75) järgi, mis määrati randomiseerimisel; p-väärtus log-rank testi põhjal, stratifitseerituna samade tegurite järgi.

<sup>c</sup>CR+CRi määr pärineb 226 patsiendi kavandatud vaheanalüüsist, mis randomiseeriti 6-kuulise järelkontrolliga esimesel vaheanalüüsil (andmete esitamise kuupäev 1. oktoober 2018).

<sup>d</sup>P-väärtus pärineb Cochrani-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseerituna vanuse (18...< 75, ≥ 75) ja tsütogeneetilise riski (vahepealne risk, halb risk) järgi, mis määrati randomiseerimisel.

Joonis 5. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver uuringus VIALE-A



Efektiivsuse peamised sekundaarsed tulemusnäitajad on toodud tabelis 15.

Tabel 15. Täiendavad efektiivsustulemused uuringus VIALE-A

Tulemusnäitaja	Venetoklaks + asatsitidiin N = 286	Platseebo + asatsitidiin N = 145
CR määr		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95% CI)	(31; 43)	(12; 25)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001	
DOR-i mediaan <sup>b</sup> , kuud	17,5	13,3
(95% CI)	(15,3; -)	(8,5; 17,6)
CR+CRi määr		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95% CI)	(61; 72)	(21; 36)
DOR-i mediaan <sup>b</sup> , kuud	17,5	13,4
(95% CI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
CR+CRi määr		
2. tsükli alustamisel, n (%)	124 (43)	11 (8)
(95% CI)	(38; 49)	(4; 13)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001	
Ülekannetest sõltumatuse määr, trombotsüüdid		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95% CI)	(63; 74)	(41; 58)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001	
Ülekannetest sõltumatuse määr, erütrotsüüdid		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95% CI)	(54; 66)	(27; 44)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001	
CR+CRi MRD vastuse määr <sup>d</sup>		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95% CI)	(19; 29)	(4; 13)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001	
Juhtumitevaba elulemus		
Juhtumite arv, n (%)	191 (67)	122 (84)
EFS mediaan <sup>e</sup> , kuudes	9,8	7,0
(95% CI)	(8,4; 11,8)	(5,6; 9,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>c</sup>	0,63 (0,50; 0,80)	
p-väärtus <sup>c</sup>	< 0,001	
<p>CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon koos mittetäieliku hemogrammi taastumisega; DOR = ravivastuse kestus; EFS - juhtumitevaba elulemus (<i>event-free survival</i>); MRD = minimaalne/mõõdetav jääkhaigus; n = vastuste arv või juhtumite arv; - = saavutamata.</p> <p>CR (täielik remissioon) määratleti kui neutrofiilide absoluutarv &gt;1000/mikroliitris, trombotsüüdid &gt; 100 000/mikroliitris, erütrotsüütide ülekannetest sõltumatus ja luuüdi &lt; 5% blastidega. Tsirkuleerivate ja Aueri kepikestega blastide puudumine; ekstramedullaarse haiguse puudumine.</p> <p>Ülekannetest sõltumatus määratleti kui vähemalt 56 järjestikkust päeva (≥ 56 päeva) kestnud periood ilma vereülekandeta pärast uuritava ravimi esimest annust või uuringu ravimi viimast annust + 30 päeva või enne seda või enne haiguse ägenemist või haiguse progresseerumist või enne ravijärgse ravi alustamist, olenevalt sellest, milline toimub varem.</p> <p><sup>a</sup>p-väärtus pärineb Cochrani-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseerituna vanuse (18...&lt;75, ≥75) ja tsütogeneetilise riski (vahepealne risk, halb risk) järgi, mis määrati randomiseerimisel.</p>		

<sup>b</sup>DOR (ravivastuse kestus) määratleti kui aeg CR esimesest ravivastusest CR DOR-i puhul, CR või CRi esimesest vastusest CR + CRi DOR-i puhul, esimese kinnitatud morfoloogilise retsidiivini, kinnitatud progresseeruva haiguse või surm haiguse progresseerumise tõttu, olenevalt sellest, kumb toimus varem. DOR-i mediaan pärineb Kaplan-Meieri hinnangust.

<sup>c</sup>Riskitiheduse suhte hinnang (venetoklaks + asatsitidiin vs platseebo + asatsitidiin) põhineb Cox-i proportsionaalsete ohtude mudelil, mis on stratifitseeritud vanuse (18...<75, ≥75) ja tsütogeneetika (vahepealne risk, halb risk) järgi, mis määrati randomiseerimisel; p-väärtus log-rank testi põhjal, stratifitseeritud samade teguritega.

<sup>d</sup>CR+CRi MRD ravivastuse määr on määratletud kui CR või CRi saavutanud patsientide protsent ja demonstreeriti luuüdis MRD vastus <math>10^{-3}</math> blasti, mis on määratud standardiseeritud, tsentraalse mitmevärvilise voolu tsütomeetriaanalüüsiga.

<sup>e</sup>Kaplan-Meieri hinnang.

*FLT3* mutatsiooniga patsientidest olid CR+CRi määrad 72% (21/29; [95% CI: 53; 87]) ja 36% (8/22; [95% CI: 17; 59]) vastavalt venetoklaks + asatsitidiini ja platseebo + asatsitidiini harudes (p = 0,021).

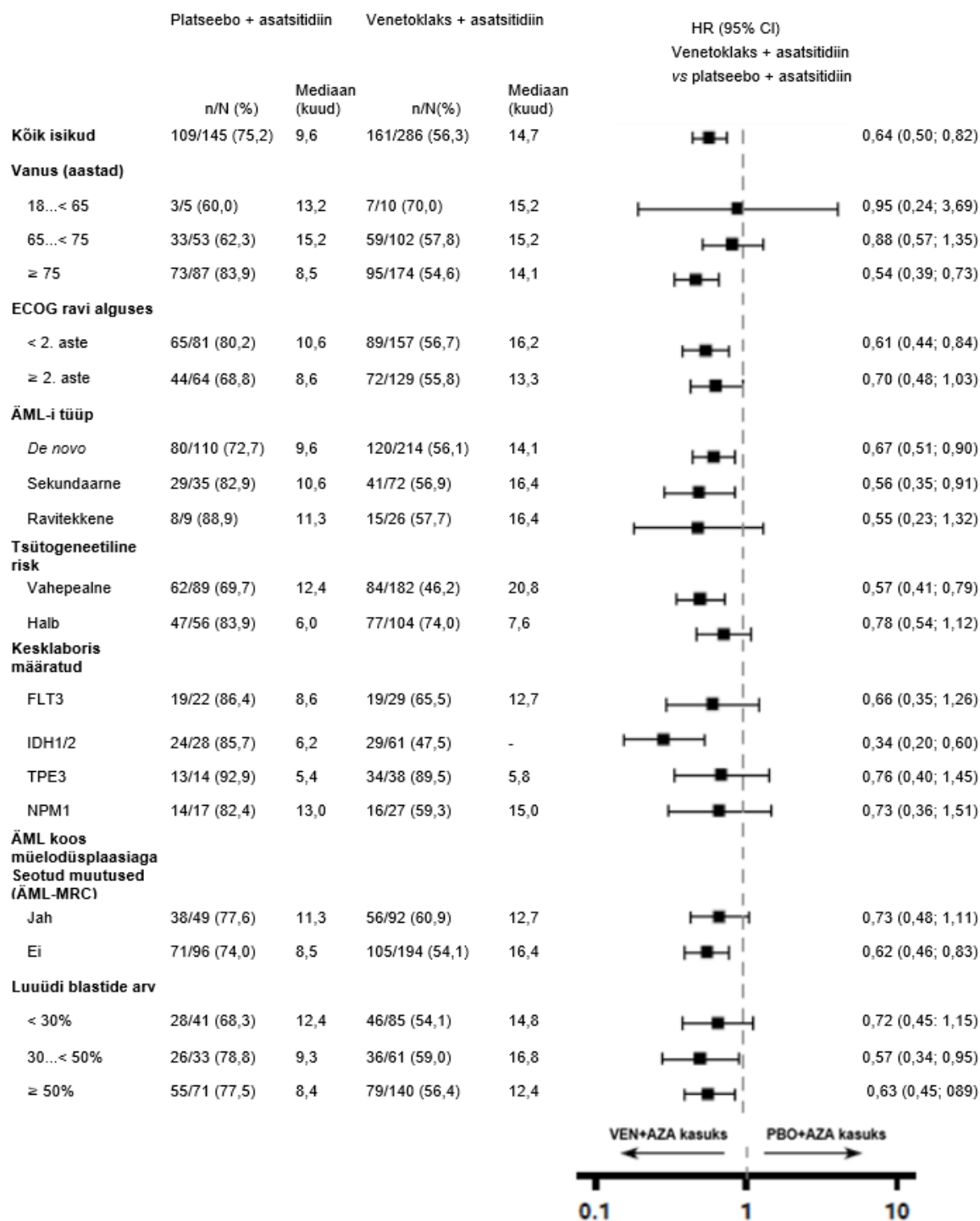
*IDH1/IDH2* mutatsioonidega patsientidest olid CR+CRi määrad 75% (46/61; [95% CI: 63; 86]) ja 11% (3/28; [95% CI: 2; 28]) vastavalt venetoklaks + asatsitidiini ja platseebo + asatsitidiini harudes (p < 0,001).

Patsientidest, kes olid ravi alguses sõltuvad erütrotsüütide ülekandest ja keda raviti venetoklaks + asatsitidiiniga, muutus ülekandest sõltumatuks 49% (71/144). Patsientidest, kes olid ravi alguses sõltuvad trombotsüütide ülekandest ja keda raviti venetoklaks + asatsitidiiniga, muutus ülekandest sõltumatuks 50% (34/68).

Mediaanne aeg CR või CRi esimese ravivastuseni oli 1,3 kuud (vahemik: 0,6...9,9 kuud) venetoklaks + asatsitidiini ravi korral. Mediaanne aeg CR või CRi prima ravivastuseni oli 2,3 kuud (vahemik: 0,6...24,5 kuud).



Joonis 6. Üldise elulemuse metajoonis alarühmade kaupa uuringust VIALE-A



- = saavutamata.

*IDH1/2* mutatsiooni alarühma eelnevalt määratletud sekundaarse tulemusnäitaja OS puhul,  $p < 0,0001$  (stratifitseerimata log-rank test).

Stratifitseerimata riskitiheduste suhe (HR) on näidatud X-teljel logaritmilisel skaalal.

### *Venetoklaks kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga esmaselt diagnoositud ÄML-iga patsientide raviks – M14-358*

Uuring M14-358 oli randomiseerimata I/II faasi kliiniline uuring, milles uuriti venetoklaksi kombinatsioonis asatsitidiini ( $n = 84$ ) või detsitabiiniga ( $n = 31$ ) esmaselt diagnoositud ÄML-iga patsientidel, kes ei olnud intensiivse kemoteraapia jaoks sobivad. Patsiendid said venetoklaksi igapäevase tiitrimise teel kuni lõpliku 400 mg üks kord ööpäevas annuseni. Asatsitidiini manustamine

uuringus M14-358 oli sarnane randomiseeritud uuringle VIALE-A. Detsitabiini manustati 20 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 1. kuni 5. päeval 28-päevase tsükli alates 1. tsükli 1. päevast.

Järelkontrolli mediaan oli 40,4 kuud (vahemik: 0,7...42,7 kuud) venetoklaks + detsitabiini ravi korral.

Venetoklaks + detsitabiini ravi saanud patsientide vanuse mediaan oli 72 aastat (vahemik: 65...86 aastat), 87% olid valgest rassist, 48% olid mehed ja 87%-l oli ECOG skoor 0 või 1. CR+CRi määr oli 74% (95% CI: 55; 88) kombinatsioonis detsitabiiniga.

### Eakad

194-st eelnevalt KLL ravi saanud patsiendist, kellele manustati venetoklaksi kombinatsioonis rituksimabiga, 50% olid 65-aastased või vanemad.

107 patsiendist, kellel hinnati efektiivsust uurings M13-982, 57% olid 65-aastased või vanemad.

127 patsiendist, kellel hinnati efektiivsust uurings M14-032, 58% olid 65-aastased või vanemad.

352 patsiendist, kellel hinnati ohutust kolmes avatud monoteeraapia uurings, 57% olid 65-aastased või vanemad.

Kliinilises uurings VIALE-A (venetoklaks + asatsitidiini haru) ravitud 283-st esmaselt diagnoositud ÄML-iga patsiendist olid 96% ≥ 65-aastased ja 60% olid ≥ 75-aastased.

Kliinilises uurings M14-358 venetoklaksi ja detsitabiini kombinatsiooniga ravitud 31-st patsiendist olid 100% ≥ 65-aastased ja 26% olid ≥ 75-aastased.

Kombinatsioonravi ja monoteeraapia uurings ei täheldatud vanemate ja nooremate patsientide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ohutuse või efektiivsuse osas.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Venclyxto'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KLL-i korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Venclyxto'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ÄML-i korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast korduvat suukaudset manustamist saabus venetoklaksi maksimaalne plasmakontsentratsioon 5...8 tundi pärast annuse manustamist. Venetoklaksi püsiseisundi AUC suurenes proportsionaalselt annusevahemikus 150...800 mg. Koos madala rasvasisaldusega toiduga manustatud venetoklaksi keskmine ( $\pm$  standardhälve) püsiseisundi C<sub>max</sub> oli 2,1  $\pm$  1,1  $\mu$ g/ml ja AUC<sub>24</sub> 32,8  $\pm$  16,9  $\mu$ g•h/ml 400 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas.

### Toidu mõju

Manustamisel koos madala rasvasisaldusega toiduga suurenes venetoklaksi ekspositsioon ligikaudu 3,4 korda ja koos suure rasvasisaldusega toiduga 5,1...5,3 korda võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. Venetoklaksi on soovitatav manustada koos toiduga (vt lõik 4.2).

## Jaotumine

Venetoklaks seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega, kontsentratsioonivahemikus 1...30  $\mu\text{M}$  (0,87...26  $\mu\text{g/ml}$ ) on seundumata fraktsioon plasmas  $< 0,01$ . Keskmise vere/plasma suhe oli 0,57. Venetoklaksi näilise jaotusruumala ( $V_{d_{ss}}/F$ ) populatsiooni keskmine jäi patsientidel vahemikku 256...321 l.

## Biotransformatsioon

*In vitro* uuringud näitasid, et venetoklaks metaboliseerub peamiselt P450 CYP3A4 vahendusel. Plasmas tuvastatud põhiline metaboliit on M27, millel on *in vitro* venetoklaksist vähemalt 58 korda nõrgem inhibeeriv toime BCL-2 suhtes.

## *In vitro* koostoimete uuringud

### *Manustamine koos CYP ja UGT substraatidega*

*In vitro* uuringud näitasid, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei ole venetoklaks CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitor ega indutseerija. Venetoklaks on nõrk CYP2C8, CYP2C9 ja UGT1A1 inhibiitor *in vitro*, kuid ei ole oodata selle kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet. Venetoklaks ei ole UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 inhibiitor.

### *Manustamine koos transporteri substraatide/inhibiitoritega*

Venetoklaks on P-gp ja BCRP substraat ning samuti P-gp ja BCRP inhibiitor ning nõrk OATP1B1 inhibiitor *in vitro* (vt lõik 4.5). Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul ei ole oodata venetoklaksi OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K inhibeerivat toimet.

## Eritumine

Venetoklaksi terminaalfaasi eliminatsiooni poolväärtusaja populatsiooni keskmine oli ligikaudu 26 tundi. Venetoklaksi kuhjumine on minimaalne (akumulatsiooni suhe 1,30...1,44). Pärast 200 mg radioloogiliselt märgistatud [ $^{14}\text{C}$ ]-venetoklaksi ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuritavatele eritus  $> 99,9\%$  annusest roojaga ja  $< 0,1\%$  annusest uriiniga 9 päeva jooksul. Muutumatu kujul venetoklaks moodustas 20,8% manustatud radioaktiivsest annusest, mis eritus roojaga. Venetoklaksi farmakokineetika ei muutu aja jooksul.

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustus*

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 321 kerge neerukahjustusega uuritavat ( $\text{CrCl} \geq 60$  ja  $< 90$  ml/min), 219 mõõduka neerukahjustusega uuritavat ( $\text{CrCl} \geq 30$  ja  $< 60$  ml/min), 5 raske neerukahjustusega uuritavat ( $\text{CrCl} \geq 15$  ja  $< 30$  ml/min) ja 224 normaalse neerufunktsiooniga uuritavat ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min), on venetoklaksi ekspositsiooni väärtused kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral sarnased normaalse neerufunktsiooni puhul täheldatuga.  $\text{CrCl} < 15$  ml/min või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole venetoklaksi farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 74 kerge maksakahjustusega uuritavat, 7 mõõduka maksakahjustusega uuritavat ja 442 normaalse maksafunktsiooniga uuritavat, on venetoklaksi ekspositsiooni väärtused sarnased kerge ja mõõduka maksakahjustuse ning normaalse maksafunktsiooniga isikutel. Kerget maksakahjustust määratleti kui normaalset üldbilirubiini taset ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) taset  $>$  normivahemiku ülempiiri (ULN) või üldbilirubiini taset  $> 1,0...1,5$  x ULN, mõõdukat maksakahjustust kui üldbilirubiini taset  $> 1,5...3,0$  x ULN ning rasket maksakahjustust kui üldbilirubiini taset  $> 3,0$  x ULN.

Maksakahjustusele keskendunud uuringus olid pärast venetoklaksi 50 mg üksikannuse manustamist venetoklaksi  $C_{max}$  ja AUC kerge (Child-Pugh A; n=6) või mõõduka (Child-Pugh B; n=6) maksakahjustusega isikutel sarnased normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Raske (Child-Pugh C; n=5) maksakahjustusega isikutel oli venetoklaksi keskmine  $C_{max}$  sarnane normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kuid venetoklaksi  $AUC_{inf}$  oli keskmiselt 2,7 korda kõrgem (vahemik: muutuseta kuni 5 korda kõrgem) kui venetoklaksi  $AUC_{inf}$  normaalse maksafunktsiooniga isikutel (vt lõik 4.2).

#### Vanuse, soo, kehakaalu ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei ole vanusel, sool ega kehakaalul mõju venetoklaksi kliirensile. Ekspositsioon on Aasia päritolu uuringus osalejatel 67% kõrgem kui mitte-Aasia päritolu uuringus osalejatel. Seda erinevust ei peeta kliiniliselt oluliseks.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Venetoklaksi loomkatsetes täheldatud toksilised toimed olid lümfotsüütide ja erütrotsüütide hulga annusest sõltuv vähenemine. Mõlemad toimed olid pärast venetoklaksi ärajätmist pöörduvad; lümfotsüütide arv oli taastunud 18 nädalat pärast ravi. Ravi mõjutas nii B- kui T-rakkude hulka, kuid kõige märkimisväärssem oli B-rakkude hulga langus.

Venetoklaks põhjustas ka üksikute rakkude nekroosi erinevates kudedes, kaasa arvatud sapipöies ja pankrease eksokriinses osas, kuid sellega ei kaasnenud kudede terviklikkuse katkemist ega organfunktsiooni häireid; need leiud olid minimaalsed kuni kerged.

Pärast ligikaudu 3 kuud kestnud igapäevast manustamist koertele põhjustas venetoklaks karvkatte progresseeruvat värvuse muutumist valgeks melaniinipigmenti kaotuse tõttu.

#### Kartsinogeensus/genotoksilisus

Kuuekuulises transgeensete (Tg.rasH2) hiirte kartsinogeensusuuringus ei olnud venetoklaks ega peamine inimese metaboliit M27 kartsinogeensed venetoklaksi suukaudsete annuste kuni 400 mg/kg ööpäevas puhul ja M27 ühekordse annuse 250 mg/kg ööpäevas puhul. Kontsentratsiooni piirid (AUC) võrreldes kliinilise AUC-ga annuse 400 mg ööpäevas korral olid venetoklaksi puhul ligikaudu 2-kordsed ja M27 puhul 5,8-kordsed.

Venetoklaks ei olnud genotoksiline bakteriaalses mutageensustestis, *in vitro* kromosoomiberratsiooni testis ja *in vivo* hiire mikrotoomade testis. Metaboliit M27 ei olnud genotoksiline bakteriaalses mutageensustestis ja kromosoomiberratsiooni testis.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Isaste ja emaste hiirtega läbi viidud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringutes ei täheldatud toimeid fertiilsusele. Munandite kahjustust (idurakkude kaotust) täheldati üldise toksilisuse uuringutes koertel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 0,5...18 korda suuremad inimestel 400 mg annuse kasutamise korral saavutatavast AUC ekspositsioonist. Selle leiu pöördumus ei ole tõestatud.

Embrüo/loote arengu uuringutes hiirtel oli venetoklaks seotud sagenenud implantatsioonijärgse loote kaotuse ja loote kehakaalu langusega ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 1,1 korda suuremad inimestel kasutatud annuse 400 mg puhul saavutatavast AUC ekspositsioonist. Peamist inimese metaboliiti M27 seostati implantatsioonijärgse tiinuse katkemise ja resorptsioonidega selliste kontsentratsioonide juures, mis olid ligikaudu 9 korda suuremad kui M27 AUC ekspositsioon inimestel venetoklaksi 400 mg annuse puhul. Küülikutel oli venetoklaks toksiline emasloomale, kuid mitte lootele ekspositsiooni väärtuste juures, mis vastasid 0,1-kordsele ekspositsioonile võrreldes inimestel 400 mg annuse kasutamisel saavutatava AUC-ga.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti tuum

Kopovidoon (K 28)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341 (ii))

##### Tableti kate

Kollane raudoksiid (E172)  
Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

#### Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti tuum

Kopovidoon (K 28)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341 (ii))

##### Tableti kate

Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)  
Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

#### Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti tuum

Kopovidoon (K 28)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341 (ii))

### Tableti kate

Kollane raudoksiid (E172)  
Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:  
2 aastat.

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid:  
2 aastat.

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Venclyxto õhukese polümeerikattega tabletid on PVC/PE/PCTFE alumiiniumfooliumist blistrites, mis sisaldavad 1, 2 või 4 õhukese polümeerikattega tabletti.

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Õhukese polümeerikattega tabletid on 10 või 14 tableti kaupa karpides (2 tabletiga blistrites).

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Õhukese polümeerikattega tabletid on 5 või 7 tableti kaupa karpides (1 tabletiga blistrites).

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Õhukese polümeerikattega tabletid on 7 tableti (1 tabletiga blistrites) või 14 tableti (2 tabletiga blistrites) kaupa karpides või 112 tableti kaupa mitmikpakendis (4 x 28 tabletti (4 tabletiga blistrites)).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. detsember 2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. august 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Venclyxto kasutamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisus ja vormis, kaasa arvatud suhtluskanalid, levitusviisid ja kõik teised programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärgiks on:

- teavitada hematolooge TLS-i riskist, vajadusest rangelt tiitrimisskeemist kinni pidada ja TLS-i riski minimeerimise meetmetest Venclyxto kasutamisel uuendatud ravimi omaduste kokkuvõttes.
- teavitada hematolooge, et igale patsiendile tuleb anda patsiendikaart, millel on loetelu TLS-i sümptomitest, mis nõuavad patsiendi kohest tegevust, sh viivitamatut pöördumist arsti poole nende tekkimisel, ja kirjeldatakse patsiendi käitumist TLS-i ennetamiseks.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Venclyxto't turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajale ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti Venclyxto't määravad, väljastavad või kasutavad, antud järgmine koolituskomplekt või ligipääs sellele:

- Arsti koolitusmaterjal
- Patsiendi teabepakend

**Arsti koolitusmaterjal:**

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendikaart
- **Patsiendikaart:**
  - Venetoklaksi määranud arsti ja patsiendi kontaktandmed
  - Juhised patsiendile TLS-i riski minimeerimiseks
  - Loetelu TLS-i sümptomitest, mis nõuavad patsiendi kohest tegevust, sh viivitamatut pöördumist arsti poole nende tekkimisel
  - Juhised selle kohta, et patsient peab patsiendikaarti alati endaga kaasas kandma ja näitama seda teda ravivatele tervishoiutöötajatele (nt esmaabi osutavad tervishoiutöötajad jne)
  - Teave patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et ravi venetoklaksiga on seotud TLS-i riskiga.

**Patsiendi teabepakend:**

- Pakendi infoleht

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (5 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett  
10 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclxyto 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (7 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclyxto 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Venclyxto 10 mg tabletid  
*venetoclaxum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AbbVie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (5 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

5 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclyxto 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (7 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclyxto 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Venclyxto 50 mg tabletid  
*venetoclaxum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AbbVie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (7 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclyxto 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Venclyxto 100 mg tabletid  
*venetoclaxum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AbbVie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (7 päeva pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ravimit **hommikuti** koos toidu ja veega. Jooge 1,5...2 liitrit vett ööpäevas.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclyxto 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP – multipakend (sinise raamiga)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Multipakend: 112 (4 x 28) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclxyto 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP – multipakend (ilma sinise raamita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*venetoclaxum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
Multipakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Võtke ravimit iga päev samal kellaajal koos toidu ja veega.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Tähtis on järgida kõiki pakendi infolehe lõigus „Kuidas ravimit võtta“ toodud juhiseid.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1138/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

venclxyto 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
venetoklaks (*venetoclaxum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Venclyxto ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Venclyxto võtmist
3. Kuidas Venclyxto't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Venclyxto't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Venclyxto ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Venclyxto

Venclyxto on vähiravim, mis sisaldab toimeainet venetoklaksi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „BCL-2 inhibiitoriteks“.

##### Milleks Venclyxto't kasutatakse

Venclyxto't kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on:

- krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL). Venclyxto't võidakse teile manustada kombinatsioonis teiste ravimitega või ainsa ravimina.
- äge müeloidleukeemia (ÄML). Venclyxto't manustatakse teile kombinatsioonis teiste ravimitega.

KLL on sellist tüüpi vähk, mis mõjutab lümfotsüütideks nimetatud valgevereliblesid ja lümfisõlmi. KLL-i korral paljunevad lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mistõttu neid on veres liiga palju.

ÄML on sellist tüüpi vähk, mis mõjutab müeloidrakkudeks nimetatud vere valgeliblesid. ÄML-i korral müeloidsed vererakud paljunevad ja kasvavad luuüdis ja veres väga kiiresti, mistõttu neid on liiga palju ja veres ei ole piisavalt erütrotsüüte.

##### Kuidas Venclyxto toimib

Venclyxto toimib blokeerides organismis „BCL-2“-ks nimetatud valgu. See valk esineb suurtes kogustes osades vähirakkudes ja aitab vähirakkudel ellu jääda. Selle valgu blokeerimine aitab tappa vähirakke ja vähendada nende arvu. Samuti aeglustab see haiguse süvenemist.

## 2. Mida on vaja teada enne Venclyxto võtmist

### Venclyxto't ei tohi võtta:

- kui olete toimeaine venetoklaksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on KLL ja te võtate ravi alustamise ja annuse järk-järgulise suurendamise ajal (tavaliselt 5 nädala jooksul) mõnda allpool loetletud ravimite, sest Venclyxto võtmisel koos nende ravimitega võivad tekkida tõsised ja eluohtlikud toimed:
  - itrakonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool seennakkuste raviks;
  - klaritromütsiin bakteriaalsete infektsioonide raviks;
  - ritonaviir HIV-nakkuse raviks.

Kui Venclyxto annust on suurendatud tavalise täisannuseni, küsige oma arstilt, kas võite nende ravimite kasutamist uuesti alustada.

- kui te võtate liht-naistepunaks nimetatud taimset ravimit, mida kasutatakse depressiooni raviks. Kui te ei ole kindel, pidage enne Venclyxto võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Tähtis on oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde teavitada kõikidest ravimite, mida te võtate, kaasa arvatud retsepti- ja käsimüügiravimite, vitamiinidest ja taimsetest preparaatidest. Arst võib lõpetada ravi teatud ravimitega, kui alustate Venclyxto võtmist ja esimeste päevade või nädalate jooksul, mil teie annust suurendatakse tavalise täisannuseni.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Venclyxto võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme neerudega, sest suurenedes võib oht tuumori lüüsi sündroomiks nimetatud kõrvaltoime tekkeks;
- kui teil on probleeme maksaga, sest sellisel juhul võib suurenedes oht kõrvaltoimete tekkeks. Teie arstil võib olla tarvis teie Venclyxto annust vähendada;
- kui arvate, et teil võib esineda infektsioon või teil on olnud pikaajalisi või korduvaid infektsioone;
- kui teil on kavas vaktsineerimine.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### Tuumori lüüsi sündroom

Mõnedel inimestel võib tekkida teatud soolade (näiteks kaaliumi ja kusiha) ebatavaline tase veres, mis on põhjustatud vähirakkude kiirest lagunemisest ravi ajal. See võib viia neerutalitluse muutuste, ebakorrapärase südamegevuse või krampide tekkeni. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks (TLS). Oht TLS-i tekkeks esineb esimestel Venclyxto'ga ravi päevadel või nädalatel, kui te suurendate annust.

### Kui teil on KLL

Arst, apteeker või meditsiiniõde teeb vereanalüüse, et jälgida teid TLS-i suhtes.

Enne Venclyxto'ga ravi alustamist määrab arst teile ka ravimeid, mis aitavad vältida kusiha kogunemist organismis.

Rohke vee joomine (vähemalt 1,5...2 liitrit ööpäevas) aitab organismist uriiniga eemaldada vähirakkude lagunemise tooteid, mille tulemusena väheneb risk TLS-i tekkeks (vt lõik 3).

Kui teil tekib mõni lõigus 4 loetletud TLS-i sümptomist, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Kui teil esineb risk TLS-i tekkeks, võidakse teid ravida haiglas, et teile saaks vajadusel manustada vedelikke veeni, teha sagedamini vereanalüüse ja kontrollida teid kõrvaltoimete suhtes. Selle eesmärk on hinnata, kas saate ohutult jätkata selle ravimi võtmist.

### **Kui teil on ÄML**

Teid võidakse ravida haiglas ja teie arst või meditsiiniõde veendub, et te saaksite piisavalt vett/vedelikku. Teile antakse ravimeid, mis takistavad kusihaige kogunemist teie kehas. Teile tehakse vereanalüüsid enne Venclyxto võtmise alustamist, annuse suurendamisel ning enne täisannuse võtmist.

### **Lapsed ja noorukid**

Venclyxto't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ravimi kasutamist nendes vanuserühmades ei ole uuritud.

### **Muud ravimid ja Venclyxto**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest nende toimel võib suurened või väheneda venetoklaksi sisaldus veres:

- seennakkuste ravimid – flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool;
- antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks – tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, naftsilliin või rifampitsiin;
- ravimid krampihoogude ennetamiseks või epilepsia raviks – karbamasepiin, fenütoiin;
- HIV-nakkuse ravimid – efavirens, etraviriin, ritonaviir;
- kõrgvererõhu või stenokardia ravimid – diltiaseem, verapamiil;
- vere kolesteroolisisaldust langetavad ravimid – kolestüramiin, kolestipool, kolesevelaam;
- ravim, mida kasutatakse pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatud kopsuhaiguse raviks – bosentaan;
- unehäire (narkolepsia) ravim, mida nimetatakse modafiniiliks;
- taimne ravim, mida nimetatakse liht-naistepunaks.

Arst võib muuta Venclyxto annust.

Öelge oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest Venclyxto võib mõjutada nende toimet:

- trombide (verehüüvete) teket vältivad ravimid – varfariin, dabigatraan;
- südamehaiguste ravim, mida nimetatakse digoksiiniks;
- vähiravim, mida nimetatakse everoliimuseks;
- ravim siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks, mille nimetus on siroliimus;
- vere kolesteroolitaset langetavad ravimid, mida nimetatakse statiinideks.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka käsimüügiravimite, taimsete ravimite ja toidulisandite kohta ning on vajalik seetõttu, et Venclyxto võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet, samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Venclyxto toimet.

### **Venclyxto koos toidu ja joogiga**

Ärge sööge Venclyxto võtmise ajal greipi sisaldavaid tooteid, pomerantsi (hapuapelsin ehk mõruapelsin, mida kasutatakse sageli marmelaadides) ega tähtvilja – see kehtib nende söömise, mahla joomise või neid sisaldava toidulisandi võtmise kohta, sest nende toimel võib suurened venetoklaksi sisaldus veres.

### **Rasedus**

- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi rasedaks jääda. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

- Venclyxto't ei tohi raseduse ajal kasutada. Puuduvad andmed venetoklaksi ohutuse kohta rasedatel.

### **Rasestumisvastane kaitse**

- Raseduse vältimiseks peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast Venclyxto saamist kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid tablette või vahendeid, peate lisaks kasutama ka rasestumisvastast barjäärimeetodit (nt kondoomi), sest ei ole teada, kuidas Venclyxto mõjutab hormonaalsete rasestumisvastaste tablettide või vahendite toimet.
- Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

### **Imetamine**

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Venclyxto's sisalduv toimeaine eritub rinnapiima.

### **Viljakus**

Loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib Venclyxto põhjustada meeste viljatust (spermatooside madal arv või puudumine). See võib mõjutada lapse eostamise võimet. Enne Venclyxto'ga ravi alustamist küsige sperma säilitamise kohta nõu oma arstilt.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pärast Venclyxto võtmist võite tunda väsimust või pearinglust, mis võib mõjutada autojuhtimise ja tööriistade või masinatega töötamise võimet. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

### **Venclyxto sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas Venclyxto't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

### **Kui palju ravimit võtta**

#### **Kui teil on KLL**

Ravi alguses võetakse Venclyxto't väikeses annuses 1 nädala jooksul. Järgmise 4 nädala jooksul suurendab arst annust järk-järgult kuni tavalise täisannuse saavutamiseni. Esimese 4 nädala jooksul saate igal nädalal uue ravimipakendi.

- algannus on 20 mg (kaks 10 mg tabletti) üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.
- annust suurendatakse 50 mg-ni (üks 50 mg tablett) üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.
- annust suurendatakse 100 mg-ni (üks 100 mg tablett) üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.
- annust suurendatakse 200 mg-ni (kaks 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.
- annust suurendatakse 400 mg-ni (neli 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.
  - Kui te saate ravi ainult Venclyxto'ga, peate jätkama tavalise 400 mg ööpäevase annuse kasutamist senikaua kui vaja.
  - Kui te saate ravi Venclyxto ja rituksimabi kombinatsiooniga, peate võtma 400 mg ööpäevast annust kokku 24 kuud.
  - Kui te saate ravi Venclyxto ja obinutuzumabi kombinatsiooniga, peate võtma 400 mg ööpäevast annust kokku ligikaudu 10 kuud.

Kõrvaltoimete tõttu võib olla vaja annust muuta. Arst ütleb teile, millist annust te võtate.

### **Kui teil on ÄML**

Alustate ravi Venclyxto madalama annusega. Teie arst suurendab esimese 3 päeva jooksul iga päev annust järk-järgult. Alates 3-ndast päevast hakkate võtma kogu standardannust. Annus (tabletid) võetakse üks kord ööpäevas.

### **Annused on toodud allolevas tabelis**

<b>Päev</b>	<b>Venclyxto ööpäevane annus</b>
1	100 mg (üks 100 mg tablett)
2	200 mg (kaks 100 mg tabletti)
3 ja edasi	400 mg (neli 100 mg tabletti)

Teie arst annab teile Venclyxto't koos mõne teise ravimiga (asatsitidiin või detsitabiin). Jätkate Venclyxto võtmist täisannusena, kuni teie ÄML halveneb või te ei saa Venclyxto't võtta, kuna see põhjustab tõsiseid kõrvaltoimeid.

### **Kuidas Venclyxto't võtta**

- Võtke tabletid koos toiduga iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Neelake tabletid tervelt koos klaasitäie veega.
- Tablette ei tohi närida, purustada ega poolitada.
- Esimeste päevade või ravinädalate jooksul, kui te annust suurendate, peate tablette võtma hommikul, et lihtsustada vajadusel vereanalüüside laboratoorset jälgimist.

Kui oksendate pärast Venclyxto võtmist, ärge sellel päeval lisaannust võtke. Võtke järgmine annus tavalisel ajal järgmisel päeval. Kui teil esineb selle ravimi võtmisel probleeme, pidage nõu oma arstiga.

### **Jooge palju vett**

#### **Kui teil on KLL**

Venclyxto'ga ravi esimese 5 nädala jooksul on väga tähtis juua palju vett. See aitab organismist uriiniga eemaldada vähirakkude lagunemise tooteid.

Kahe päeva jooksul enne Venclyxto'ga ravi alustamist peate jooma vähemalt 1,5...2 liitrit vett ööpäevas. Selle koguse hulka võivad kuuluda ka mitteamaloolised ja kofeiinisalduseta joogid, kuid mitte greibi-, pomerantsi- ega tähtviljamahl. Venclyxto'ga ravi alustamise päeval peate samuti jooma vähemalt 1,5...2 liitrit vett. Jooge sama kogus vett (vähemalt 1,5...2 liitrit ööpäevas) kahe päeva jooksul enne annuse suurendamist ja annuse suurendamise päeval.

Kui arst leiab, et teil on oht TLS-i tekkeks, võidakse teid ravida haiglas, et teile saaks vajadusel manustada vedelikke veeni, teha sagedamini vereanalüüse ja kontrollida teid kõrvaltoimete suhtes. Selle eesmärk on hinnata, kas saate ohutult jätkata selle ravimi võtmist.

### **Kui teil on ÄML**

Venclyxto võtmise ajal on väga oluline juua palju vett, eriti ravi alustamisel ja annuse suurendamisel. Vee joomine aitab organismist uriiniga eemaldada vähirakkude lagunemise tooteid. Kui olete haiglas, manustab teie arst või meditsiiniõde selle tagamiseks vajadusel teile veeni vedelikke.

### **Kui te võtate Venclyxto't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Venclyxto't rohkem, kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega või pöörduge otsekohe haiglasse. Võtke tabletid ja käesolev infoleht endaga kaasa.

### **Kui te unustate Venclyxto't võtta**

- Kui annuse tavalisest manustamisajast on möödas vähem kui 8 tundi, võtke annus niipea kui võimalik.

- Kui annuse tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 8 tundi, jätkke selle päeva annus võtmata. Jätke tavalist manustamisskeemi järgmisel päeval.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **Kui te lõpetate Venclxyto võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst seda soovitab. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi võtmisel võivad tekkida järgmised tõsised kõrvaltoimed:

##### **Tuumori lüüsi sündroom** (sage – võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

Kui te märkate ükskõik milliseid TLS-i sümptomeid, lõpetage Venclxyto võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole:

- palavik või külmavärinad;
- iiveldus või oksendamine;
- segasus;
- õhupuudustunne;
- ebakorrapärane südamepegevus;
- tume või hägune uriin;
- ebatavaline väsimus;
- lihasvalu või ebamugavustunne liigestes;
- krambid või krambihood;
- kõhuvalu ja puhitus.

##### **Madal valgevereliblede arv (neutropeenia) ja infektsioonid** (väga sage – võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Venclxyto'ga ravi ajal kontrollib arst teie vererakkude arvu. Madala valgevereliblede arvu korral võib suurendada risk infektsioonide tekkeks. Nähtudeks võivad olla palavik, külmavärinad, nõrkustunne või segasus, köha, valu või põletustunne urineerimisel. Mõned infektsioonid nagu kopsupõletik või vereinfektsioon (sepsis) võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga. Kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal infektsiooninähud, teatage sellest otsekohe oma arstile.

#### **Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti:**

##### **Kui teil on KLL**

**Väga sage** (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kopsupõletik;
- ülemiste hingamisteede infektsioon – nähtudeks on nohu, kurguvalu või köha;
- kõhulahtisus;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhukinnisus;
- väsimus.

Vereanalüüsides võivad ilmned ka

- madalam punavereliblede arv;
- madalam lümfotsüütideks nimetatud valgevereliblede arv;
- kõrgem kaaliumisisaldus;
- kõrgem fosfaadiks nimetatud soola (elektrolüüdi) sisaldus;
- madalam kaltsiumisisaldus.

**Sage** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- raske vereinfektsioon (sepsis);
- kopsupõletik;
- kuseteede infektsioon;
- madal valgevereliblede arv koos palavikuga (febriilne neutropeenia).

Vereanalüüsides võivad ilmneda ka

- kõrgem kreatiniinisaldus;
- kõrgem ureasisaldus;

### **Kui teil on ÄML**

**Väga sage** (võib tekkida rohkem kui ühel inimest 10-st)

- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- haavandid suus;
- väsimus- ja nõrkustunne;
- kopsu- või vereinfektsioon;
- söögiisu vähenemine;
- liigesevalu;
- pearinglus või minestamine;
- peavalu;
- õhupuuduse tunne;
- verejooks;
- madal vererõhk;
- kuseteede infektsioon;
- kaalukaotus;
- valu kõhus (kõhuvalu).

Vereanalüüsides võivad ilmneda ka

- madalam trombotsüütide arv (trombotsütopeenia);
- madalam vere valgeliblede arv koos palavikuga (febriilne neutropeenia);
- madalam vere punaliblede arv (aneemia);
- üldbilirubiini kõrgem sisaldus;
- madal kaaliumisisaldus veres.

**Sage** (võib tekkida kuni ühel inimest 10-st)

- sapikivid või sapipõie infektsioon.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Venclyxto't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP".

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Venclyxto sisaldab

Toimeaine on venetoklaks.

- Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg venetoklaksi.
- Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg venetoklaksi.
- Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg venetoklaksi.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuumas: kopovidoon (K 28), polüsorbaat 80 (E433), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341 (ii)), naatriumstearüülfumaraat.

Tableti kattes:

- Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollane raudoksiid (E172), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b).
- Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollane raudoksiid (E172), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b).

### Kuidas Venclyxto välja näeb ja pakendi sisu

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on kahvatukollane ümmargune 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on pime trükk V ja teisel 10.

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tablett on beež piklik (pikkus 14 mm) tablett, mille ühel küljel on pime trükk V ja teisel 50.

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tablett on kahvatukollane piklik (pikkus 17,2 mm) tablett, mille ühel küljel on pime trükk V ja teisel 100.

Venclyxto tabletid on blistrites, mis on pakendatud karpidesse järgmiselt:

Venclyxto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- 10 tabletti (5 blistrit, igas 2 tabletti)
- 14 tabletti (7 blistrit, igas 2 tabletti)

Venclyxto 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- 5 tabletti (5 blistrit, igas 1 tablett)
- 7 tabletti (7 blistrit, igas 1 tablett)

Venclyxto 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- 7 tabletti (7 blistrit, igas 1 tablett)
- 14 tabletti (7 blistrit, igas 2 tabletti)
- 112 (4 x 28) tabletti (4 karpi, milles on 7 blistrit, igas 4 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksamaa



Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

**Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.**