

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 10.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 14 mm ja leveys 8 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 50.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 17,2 mm ja leveys 9,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus V ja toisella puolella kaiverrus 100.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä obinutsumabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa (ks. kohta 5.1).

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä rituksimabin kanssa KLL:n hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä KLL:n hoitoon

- aikuispotilailla, joilla on 17p-deleetio tai *TP53*-mutaatio ja joille B-solureseptorireitin estäjähoito ei sovellu tai joilla se on epäonnistunut; tai
- aikuispotilailla, joilla ei ole 17p-deleetiota eikä *TP53*-mutaatiota ja joilla sekä kemoimmunoterapia että B-solureseptorireitin estäjähoito ovat epäonnistuneet.

Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä hypometyloivan lääkkeen kanssa äskettäin diagnosoidun akuutin myelooisen leukemian (AML) hoitoon aikuispotilailla, joille intensiivinen solunsalpaajahoito ei sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Venetoklaksihoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri. Venetoklaksihoitoa saaville potilaille voi kehittyä tuumorilyysioireyhtymä. Tässä kohdassa kuvattuja tietoja, mukaan lukien riskinarviointi, ehkäisytoimet, annostitrausaikataulu, laboratorioseuranta ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset, on noudatettava tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi ja sen riskin pienentämiseksi.

Annostus

Krooninen lymfaattinen leukemia

Annostitrausaikataulu

Venetoklaksihoidon aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan. Annosta on suurennettava vähitellen 5 viikon kuluessa 400 milligrammaan vuorokaudessa taulukossa 1 esitettävällä tavalla.

Taulukko 1: Annoksen suurentamisaikataulu KLL-potilailla

| Viikko | Venetoklaksivuorokausiannos |
|---------------|------------------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 | 400 mg |

Viisiviikkoinen annostitrausaikataulu on suunniteltu pienentämään kasvainkuormaa vähitellen (debulking) ja pienentämään tuumorilyysioireyhtymän riskiä.

Venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoito

Venetoklaksia annetaan yhteensä 12 hoitojakson ajan. Kunkin hoitojakson pituus on 28 päivää. Venetoklaksia annetaan 6 hoitojakson ajan yhdessä obinututsumabin kanssa. Tämän jälkeen annetaan 6 hoitojakson ajan pelkkää venetoklaksia.

Obinututsumabia annetaan 100 mg:n annos hoitojakson 1 päivänä 1, minkä jälkeen annetaan 900 mg:n annos päivänä 1 tai päivänä 2. Tämän jälkeen annetaan 1 000 mg obinututsumabia hoitojakson 1 päivinä 8 ja 15 ja kunkin myöhemmän 28-päiväisen hoitojakson päivänä 1 yhteensä 6 hoitojakson ajan.

Venetoklaksin 5 viikon pituinen annostitrausaikataulu (ks. taulukko 1) aloitetaan hoitojakson 1 päivänä 22 ja sitä jatketaan hoitojakson 2 päivään 28 asti.

Annostitrausaikataulun päätyttyä venetoklaksin suositusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa obinututsumabin hoitojakson 3 päivästä 1 alkaen aina hoitojakson 12 viimeiseen päivään asti.

Annostitrauksen jälkeinen annos venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa käytettäessä

Suosittelu venetoklaksiannos yhdessä rituksimabin kanssa on 400 mg kerran vuorokaudessa (yhdistelmähoitoon tiedot, ks. kohta 5.1).

Rituksimabi annetaan, kun potilas on suorittanut annostitrausaikataulun loppuun ja käyttänyt venetoklaksia suositusannoksina (400 mg/vrk) 7 päivän ajan.

Venetoklaksia käytetään 24 kk ajan ensimmäisen rituksimabihoitojakson ensimmäisestä päivästä laskettuna (ks. kohta 5.1).

Annostitrauksen jälkeinen annos, kun venetoklaksia käytetään ainoana lääkkeenä

Suosittelun venetoklaksiannos on 400 mg kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Akuutti myeloinen leukemia

Venetoklaksin suositeltu annostusaikataulu (annostitus mukaan lukien) esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Annoksen suurentamisaikataulu AML-potilailla

| Päivä | Venetoklaksivuorokausiannos |
|----------------------|------------------------------------|
| 1 | 100 mg |
| 2 | 200 mg |
| 3 ja siitä eteenpäin | 400 mg |

Atsatiidiinia annetaan 75 mg/m^2 kehon pinta-alaa kohden joko laskimoon tai ihon alle kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–7 hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen.

Desitabiinia annetaan 20 mg/m^2 kehon pinta-alaa kohden laskimoon kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–5 hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen.

Venetoklaksin anto voidaan tarvittaessa tauottaa hematologisen toksisuuden hoitamiseksi ja verisolujen määrän palautumiseksi (ks. taulukko 6).

Venetoklaksin ja hypometyloivan lääkkeen yhdistelmähoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai todetaan sietämätöntä toksisuutta.

Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy

Venetoklaksihoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä tuumorilyysioireyhtymä. Yksityiskohtaiset tiedot hoidosta ovat jäljempänä asianmukaisessa kohdassa käyttöaiheen mukaisesti.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Venetoklaksi voi pienentää kasvaimen kokoa nopeasti, joten sen käyttöön liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski hoidon alussa pidettävän 5 viikon annostitusvaiheen aikana kaikilla KLL-potilailla kasvainkuormasta ja potilaan muista ominaisuuksista riippumatta. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka edellyttävät nopeaa hoitoa, voi ilmetä jo 6–8 tunnin kuluessa ensimmäisestä venetoklaksiannoksesta ja aina annoksen suurentamisen yhteydessä. Potilaskohtaiset tekijät on arvioitava tuumorilyysioireyhtymän riskitason suhteen ja ehkäisevää nesteytystä ja hyperurikemialääkkeitä on annettava potilaille ennen ensimmäistä venetoklaksiannosta tuumorilyysioireyhtymän riskin pienentämiseksi.

Tuumorilyysioireyhtymän riski on jatkumo ja riippuu useista tekijöistä, mm. oheissairauksista, erityisesti heikentyneestä munuaistoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma $[\text{CrCl}] < 80 \text{ ml/min}$) ja kasvainkuormasta. Splenomegalia voi myötävaikuttaa tuumorilyysioireyhtymän kokonaisriskiin. Riski voi pienentyä, kun kasvainkuorma pienenee venetoklaksihoidon myötä (ks. kohta 4.4).

Ennen venetoklaksihoidon aloittamista kaikille potilaille on tehtävä kasvainkuorman arviointi, johon kuuluu radiologinen arviointi (esim. TT-kuvaus). Veren kemiallinen koostumus (kalium, virtsahappo, fosfori, kalsium ja kreatiniini) on arvioitava ja mahdolliset poikkeavuudet korjattava.

Taulukossa 3 kuvataan suositeltu tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy ja seuranta venetoklaksihoidon aikana, perustuen kasvainkuorman määrittämiseen kliinisten tutkimusten tiedoista (ks. kohta 4.4). Lisäksi kaikki potilaan oheissairaudet on otettava huomioon riskin mukaista ehkäisyä ja seurantaa harkittaessa, joko avohoidossa tai sairaalassa.

Taulukko 3: Suositellut tuumorilyysioireyhtymän ehkäisytoimenpiteet, jotka perustuvat KLL-potilaan kasvainkuormaan.

| Kasvainkuorma | | Ehkäisytoimenpide | | Veren kemiallisten arvojen seuranta ^{c,d} |
|---------------|---|---|------------------------------------|--|
| | | Nesteytys ^a | Hyperurikemialääkkeet ^b | Arviointien järjestäminen ja tiheys |
| Alhainen | Kaikki LN < 5 cm JA ALC < 25 x10 ⁹ /l | Suun kautta (1,5–2 l) | Allopurinoli | Avohoitopotilas <ul style="list-style-type: none"> Ensimmäisen 20 mg:n ja 50 mg:n annoksen yhteydessä: ennen annosta, 6–8 tuntia, 24 tuntia Myöhemmät annoksen suurentamiset: ennen annosta |
| Keskisuuri | Mikä tahansa LN 5 cm – < 10 cm TAI ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l | Suun kautta (1,5–2 l) ja harkitse lisäksi laskimoannostelua | Allopurinoli | Avohoitopotilas <ul style="list-style-type: none"> Ensimmäisen 20 mg:n ja 50 mg:n annoksen yhteydessä: ennen annosta, 6–8 tuntia, 24 tuntia Myöhemmät annoksen suurentamiset: ennen annosta Ensimmäisen 20 mg:n ja 50 mg:n annoksen yhteydessä: harkitse sairaalahoitoa potilaille, joiden CrCl < 80 ml/min; katso alla olevat |

| | | | | |
|-------|--|---|---|---|
| | | | | tiedot sairaalassa tapahtuvaa seuranta varten |
| Suuri | Mikä tahansa LN ≥ 10 cm TAI ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ JA mikä tahansa LN ≥ 5 cm | Suun kautta (1,5–2 l) ja laskimoon (150–200 ml/h sietokyvyn mukaan) | Allopurinoli; harkitse rasburikaasia, jos lähtötilanteessa virtsahappo on koholla | Sairaalassa <ul style="list-style-type: none"> Ensimmäisen 20 mg:n ja 50 mg:n annoksen yhteydessä: ennen annosta, 4, 8, 12 ja 24 tuntia Avohoitopotilas <ul style="list-style-type: none"> Myöhemmät annoksen suurentamiset: ennen annosta, 6–8 tuntia, 24 tuntia |

ALC = absoluuttinen lymfosyyttimäärä; CrCl = kreatiniinipuhdistuma; LN = imusolmuke.

^aKehota potilaita juomaan vettä päivittäin, alkaen 2 päivää ennen annosta ja koko annostitusvaiheen ajan, erityisesti ennen annosta aloitusvaiheessa ja ennen kunkin myöhemmän annoksen suurentamisen päivää, sekä kyseisinä päivinä. Anna nesteytys laskimoon potilaalle, joka ei siedä suun kautta annettavaa nesteytystä.

^bAloita allopurinoli tai ksantiinioksidaasin estäjä 2–3 päivää ennen venetoklaksin aloittamista.

^cArvioi veren kemialliset arvot (kalium, virtsahappo, fosfori, kalsium ja kreatiniini); arvioi reaaliaikaisesti.

^dMyöhemmin tehtävissä annoksen suurentamisissa seuraa veren kemiallisia arvoja 6–8 tunnin ja 24 tunnin kohdalla potilailla, joilla on edelleen tuumorilyysioireyhtymän riski.

Annosmuutokset tuumorilyysioireyhtymän ja muiden toksisuuksien vuoksi

Krooninen lymfaattinen leukemia

Lääkityksen tauotus ja/tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen toksisuuksien vuoksi. Katso taulukosta 4 ja 5 suositellut annosmuutokset venetoklaksiin liittyvissä toksisuustapauksissa.

Taulukko 4: Suositellut venetoklaksin annosmuutokset toksisuuksien vuoksi^a KLL:ssä

| Tapahtuma | Ilmeneminen | Toimintaohje |
|---|-----------------|--|
| Tuumorilyysioireyhtymä | | |
| Tuumorilyysioireyhtymään viittaavat veren kemiallisen koostumuksen muutokset tai oireet | Milloin tahansa | Älä anna seuraavan päivän annosta. Jos muutokset/oireet korjautuvat 24–48 tunnin sisällä viimeisimmästä annoksesta, aloita uudelleen samalla annoksella. |
| | | Jos veren kemiallisen koostumuksen muutosten korjautuminen vie yli 48 tuntia, aloita uudelleen aiempaa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 5). |
| | | Kaikkien kliinisten tuumorilyysioireyhtymätapahtumien ^b tapauksessa aloita uudelleen aiempaa pienemmällä annoksella korjautumisen jälkeen (ks. taulukko 5). |

| Ei-hematologiset toksisuudet | | |
|---|------------------------------------|--|
| Asteen 3 tai 4 ei-hematologiset toksisuudet | Ensimmäinen ilmenemiskerta | Keskeytä venetoklaksin käyttö. Kun toksisuus on korjautunut asteen 1 tasolle tai lähtötasolle, venetoklaksihoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| | Toinen tai myöhempi ilmenemiskerta | Keskeytä venetoklaksin käyttö. Noudata taulukossa 5 esitettäviä annoksen pienentämisohteja, kun venetoklaksihoito aloitetaan uudelleen toksisuuden korjaututtua. Annosta voidaan pienentää enemmänkin lääkärin harkinnan mukaan. |
| Hematologiset toksisuudet | | |
| Asteen 3 neutropenia, johon liittyy infektio tai kuume; tai asteen 4 hematologiset toksisuudet (paitsi lymfopenia) | Ensimmäinen ilmenemiskerta | Keskeytä venetoklaksin käyttö. Neutropeniaan liittyvien infektiotekijöiden pienentämiseksi granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) voidaan antaa venetoklaksin kanssa, jos tämä on kliinisesti aiheellista. Kun toksisuus on korjautunut asteen 1 tasolle tai lähtötasolle, venetoklaksihoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. |
| | Toinen tai myöhempi ilmenemiskerta | Keskeytä venetoklaksin käyttö. Harkitse G-CSF:n käyttöä, jos se on kliinisesti aiheellista. Noudata taulukossa 5 esitettäviä annoksen pienentämisohteja, kun venetoklaksihoito aloitetaan uudelleen toksisuuden korjaututtua. Annosta voidaan pienentää enemmänkin lääkärin harkinnan mukaan. |
| <p>Harkitse venetoklaksihoidon lopettamista, jos potilaan annos on pienennettävä alle 100 milligrammaan yli 2 viikon ajaksi.</p> <p>^aHaittavaikutukset luokiteltiin käyttäen NCI CTCAE -versiota 4.0.</p> <p>^bKliininen tuumorilyysioireyhtymä määriteltiin laboratorioarvoista todetuksi tuumorilyysioireyhtymäksi, joka on aiheuttanut kliinisiä seuraamuksia, kuten akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriöitä, kouristuskohtauksia ja/tai äkkikuoleman (ks. kohta 4.8).</p> | | |

Taulukko 5: Annosmuutokset tuumorilyysioireyhtymän tai muun toksisuuden vuoksi KLL-potilailla

| Annos tauotushetkellä (mg) | Annos hoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä (mg ^a) |
|---|---|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |
| ^a Muutettua annosta käytetään 1 viikon ajan, minkä jälkeen annosta suurennetaan. | |

Jos potilaan lääkitys on tauotettu yli 1 viikon ajaksi alkuvaiheen 5 viikon annostitusvaiheen aikana tai yli 2 viikon ajaksi annostitusvaiheen päättymisen jälkeen, on aiheellista arvioida tuumorilyysioireyhtymän riski uudelleen ja selvittää, tuleeko hoito aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (esim. kaikki tai jotkin annostitruustasot, ks. taulukko 5).

Akuutti myeloinen leukemia

Venetoklaksivuorokausiannoksen titraus on 3 päivää atsasitidiinin tai desitabiinin käytön yhteydessä (ks. taulukko 2).

Jäljempänä lueteltavat profylaktiset toimet on toteutettava:

Kaikkien potilaiden veren valkosolujen määrän on oltava $< 25 \times 10^9/l$ ennen venetoklaksihoidon aloittamista ja sytoreduktio ennen hoitoa saattaa olla tarpeen.

Kaikkien potilaiden nesteytyksen on oltava riittävä ja heidän on saatava hyperurikemialääkkeitä ennen ensimmäisen venetoklaksiannoksen antamista ja annostitusvaiheen aikana.

Veren kemiallinen koostumus (kalium-, virtsahappo-, fosfori-, kalsium- ja kreatiniiniarvot) on arvioitava ja aiemmat poikkeavuudet on korjattava ennen venetoklaksihoidon aloittamista.

Veren kemiallista koostumusta on seurattava tuumorilyysioireyhtymän varalta ennen lääkkeen antoa, 6–8 tunnin kuluttua kunkin uuden annoksen jälkeen titrauksen aikana ja 24 tunnin kuluttua suositellun ylläpitoannoksen saavuttamisesta.

Potilaille, joilla on tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä (esim. kiertäviä blasteja, luuytimen suuri leukemiakuorma, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot [LDH] ennen hoitoa tai heikentynyt munuaistoiminta), on harkittava lisätoimia, kuten laboratorioseurannan tehostamista ja venetoklaksin aloitusannoksen pienentämistä.

Verisolumääriä on seurattava tiheästi sytopenioiden korjautumisen aikana. Annostuksen muuttaminen ja lääkkeen tauottaminen sytopenioiden vuoksi riippuu remissiostilasta. Venetoklaksin annostusmuutokset haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Suositellut annostusmuutokset haittavaikutusten vuoksi AML-potilailla

| Haittavaikutus | Esiintyminen | Annostusmuutos |
|--|---|--|
| Hematologiset haittavaikutukset | | |
| Asteen 4 neutropenia (ANC < 500/mikrolitra), johon voi liittyä kuume tai infektio, tai asteen 4 trombositopenia (trombosyytti-arvo < 25×10^3 /mikrolitra) | Esiintyminen ennen remission saavuttamista ^a | Useimmissa tapauksissa älä tauota venetoklaksin ja atsasitidiinin tai desitabiinin yhdistelmähoitoa sytopenioiden takia ennen remission saavuttamista. |
| | Esiintyminen ensimmäisen kerran remission saavuttamisen jälkeen ja kesto vähintään 7 päivää | Viivytä seuraavaa venetoklaksin ja atsasitidiinin tai desitabiinin yhdistelmähoitojaksoa ja seuraa veriarvoja. Anna granulosityttejä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jos se on kliinisesti tarpeellista neutropenian vuoksi. Kun neutropenia tai trombositopenia on korjautunut asteen 1 tai 2 tasolle, aloita venetoklaksin anto uudestaan samalla annoksella yhdessä atsasitidiinin tai desitabiinin kanssa. |
| | Seuraavat esiintymiset remission saavuttamisen jälkeen ja kesto vähintään | Viivytä seuraavaa venetoklaksin ja atsasitidiinin tai desitabiinin yhdistelmähoitojaksoa ja seuraa veriarvoja. |

| Haittavaikutus | Esiintyminen | Annostusmuutos |
|---|------------------------------|---|
| | 7 päivää | Anna G-CSF:ää, jos se on kliinisesti tarpeellista neutropenian vuoksi. Kun neutropenia tai trombosytopenia on korjautunut asteen 1 tai 2 tasolle, aloita venetoklaksin anto uudestaan samalla annoksella yhdessä atsasitidiinin tai desitabiinin kanssa ja lyhennä venetoklaksin annon kesto 7 päivällä kunkin seuraavan hoitajakson aikana, esimerkiksi 21 päivää 28 päivän sijaan. Lisätietoja on atsasitidiinin valmisteyhteenvedossa. |
| Ei-hematologiset haittavaikutukset | | |
| Asteen 3 ja 4 ei-hematologiset toksisuudet | Esiintyminen milloin tahansa | Tauota venetoklaksin anto, jos toksisuus ei korjaudu tukihoidolla. Kun toksisuus on korjautunut asteen 1 tai lähtötilanteen tasolle, aloita venetoklaksin anto uudestaan samalla annoksella. |
| ^a Luuydintutkimusta on harkittava. | | |

Annosmuutokset CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä

Venetoklaksin käyttö samanaikaisesti vahvojen tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa venetoklaksialtistusta (C_{max} - ja AUC-arvoa) ja voi suurentaa tuumorilyysioireyhtymän riskiä hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana sekä muun toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.5).

KLL-potilailla venetoklaksin ja vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Jos CYP3A:n estäjiä on käytettävä, lääkeaineiden yhteisvaikutusten hallintaa koskevia suosituksia on noudatettava kaikilla potilailla (yhteenveto taulukossa 7). Potilaita on seurattava tavallista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta ja annosta on mahdollisesti muutettava edelleen. Venetoklaksiannos, jota potilas käytti ennen CYP3A:n estäjän käyttöönottoa, otetaan jälleen käyttöön 2–3 päivän kuluttua CYP3A:n estäjän käytön päättymisestä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Taulukko 7: Venetoklaksin ja CYP3A:n estäjien mahdollisten yhteisvaikutusten hallinta

| Estäjä | Vaihe | KLL | AML |
|--|---|--|--|
| Vahva CYP3A:n estäjä | Hoidon aloitus ja annostitusvaihe | Vasta-aiheinen | Päivä 1 – 10 mg Päivä 2 – 20 mg Päivä 3 – 50 mg Päivä 4 – 100 mg tai alle |
| | Vakaa vuorokausiannos (annostitusvaiheen jälkeen) | Pienennä venetoklaksin -annos 100 mg:aan tai alle (tai vähintään 75 %:lla, jos annosta on jo muutettu muista syistä) | |
| Keskivahva CYP3A:n estäjä^a | Kaikki | Pienennä venetoklaksin annosta vähintään 50 % | |
| ^a Venetoklaksin ja keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana KLL-potilailla. Harkitse muita lääkevalmisteita tai pienennä venetoklaksin annosta tässä taulukossa kuvattuun tapaan. | | | |

Väliin jäänyt annos

Jos venetoklaksiannos myöhästyy enintään 8 tuntia tavanomaisesta lääkkeenottoajankohdasta, potilaan on otettava väliin jäänyt annos mahdollisimman pian samana päivänä. Jos annos myöhästyy yli 8 tuntia, se jätetään ottamatta ja potilas palaa tavanomaiseen lääkkeenottoaikatauluun seuraavana päivänä.

Jos potilas oksentaa lääkkeen ottamisen jälkeen, kyseisenä päivänä ei saa ottaa uutta annosta. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos otetaan seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Läkkäät

Läkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla ei tarvita erityisiä annosmuutoksia (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min), tehokkaampi profylaksi ja seuranta voi olla tarpeen tuumorilyysioireyhtymän riskin pienentämiseksi hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta ”Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy” edellä). Venetoklaksia saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ml/min, mutta < 30 ml/min) sairastaville potilaille vain, jos hyödyt ylittävät riskit; lisäksi potilaita on seurattava tarkoin toksisuuden varalta, sillä tuumorilyysioireyhtymän riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ml/min, mutta < 90 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tavanomaista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen pienentämistä vähintään 50 % koko hoidon ajan (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on seurattava tarkemmin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Venclyxto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Venclyxto-tabletit otetaan suun kautta. Potilaita kehoitetaan nielemään tabletit kokonaisina veden kera suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tabletit on otettava aterian kanssa, jotta lääkkeen tehottomuuden riskiltä vältytään (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä.

Annostitusvaiheessa venetoklaksi otetaan aamuisin laboratorioseurannan helpottamiseksi.

Greippituotteita, pomeranssia ja karambolaa on vältettävä venetoklaksihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana KLL-potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö kaikilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tuumorilyysioireyhtymä

Potilailla on ilmennyt venetoklaksihoidon aikana tuumorilyysioireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia ja dialyysyä edellyttävää munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Venetoklaksi voi pienentää kasvaimen kokoa nopeasti, joten sen käyttöön liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka edellyttävät nopeaa hoitoa, voi ilmetä jo 6–8 tunnin kuluessa ensimmäisestä venetoklaksiannoksesta ja aina annoksen suurentamisen yhteydessä. Markkinoilletulon jälkeisen haittaseurannan aikana tuumorilyysioireyhtymää, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu yksittäisen 20 mg:n venetoklaksiannoksen jälkeen. Kohdassa 4.2 kuvattuja ohjeita, mukaan lukien riskinarviointi, ehkäisytoimet, annostitus ja -muutokset, laboratorioseuranta ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset, on noudatettava tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi ja sen riskin pienentämiseksi.

Tuumorilyysioireyhtymän riski on jatkumo ja riippuu useista tekijöistä, mm. oheissairauksista (erityisesti heikentyneestä munuaistoiminnasta), kasvainkuormasta ja splenomegaliasta KLL:ssa.

Kaikki potilaat on arvioitava tuumorilyysioireyhtymän riskin varalta, ja asianmukaisesti tuumorilyysioireyhtymän ehkäisytoimiin on ryhdyttävä (mm. nesteytys ja hyperurikemialääkkeet). Veren kemiallista koostumusta on seurattava ja poikkeavuudet on hoidettava välittömästi. Kokonaisriskin suurentuessa on ryhdyttävä tehokkaampiin toimiin (nesteytys laskimoon, tiheä seuranta, sairaalahoito). Valmisteen anto on tauotettava tarvittaessa; kun venetoklaksin käyttö aloitetaan uudelleen, annosmuutoksia koskevia ohjeita on noudatettava (ks. taulukko 4 ja 5). Kohdassa ”Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisy” esitettäviä ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Tämän lääkevalmisteen käyttö samanaikaisesti vahvojen tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa venetoklaksialtistusta ja voi suurentaa tuumorilyysioireyhtymän riskiä hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Myös P-gp:n tai BCRP:n estäjien käyttö voi suurentaa venetoklaksialtistusta (ks. kohta 4.5).

Neutropenia ja infektiot

Venetoklaksihoidon saaneilla KLL-potilailla on ilmoitettu asteen 3 tai 4 neutropeniaa tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin yhdessä rituksimabin tai obinututsumabin kanssa, ja monoterapiatutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

Asteen 3 ja 4 neutropenia on yleinen AML-potilailla ennen hoidon aloittamista. Neutrofiilivot voivat huonontua venetoklaksin ja hypometyloivan lääkkeen yhdistelmähoidon yhteydessä. Neutropenia voi uusiutua myöhemmissä hoitotaksoissa.

Täydellistä verenkuvaa on seurattava koko hoitovaiheen ajan. Jos potilaalla on vaikea neutropenia, suositellaan lääkkeen tauottamista tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Vakavia infektiota (mukaan lukien kuolemaan johtaneita sepsistapauksia) on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Potilaiden vointia on seurattava infektion oireiden ja löydösten varalta. Infektioepäilyn yhteydessä potilaille on annettava ripeää hoitoa, mm. mikrobilääkkeitä, venetoklaksin anto on tauotettava tai sen annosta on pienennettävä ja kasvutekijöitä (esim. G-CSF) on käytettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Immunisaatio

Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla toteutetun immunisaation turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu venetoklaksihoidon aikana eikä sen jälkeen. Eläviä rokotteita ei pidä antaa hoidon aikana eikä sen jälkeen ennen kuin B-solut ovat toipuneet.

CYP3A:n indusoiijat

CYP3A4:n indusoiijien samanaikainen anto voi johtaa venetoklaksialtistuksen pienenemiseen ja aiheuttaa siten hoidon tehottomuuden riskin. Vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n indusoiijien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää venetoklaksihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Venetoklaksi metaboloituu lähinnä CYP3A-välitteisesti.

Aineet, jotka saattavat muuttaa plasman venetoklaksipitoisuuksia

CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin (vahva CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjä) samanaikainen anto 400 mg annoksina kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan 11 potilaalle suurensi venetoklaksin C_{max} -arvon 2,3-kertaiseksi ja AUC_{∞} -arvon 6,4-kertaiseksi. Ritonaviirin (vahva CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 50 mg annoksina kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan 6 terveelle henkilölle suurensi venetoklaksin C_{max} -arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC -arvon 7,9-kertaiseksi. Verrattuna venetoklaksin antoon 400 mg annoksina ainoana lääkkeenä, posakonatsolin (vahva CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 300 mg annoksina 7 päivän ajan 12 potilaalle yhdessä venetoklaksin kanssa suurensi venetoklaksin C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC -arvon 1,9-kertaiseksi, kun venetoklaksiannos oli 50 mg, ja C_{max} -arvon 1,9-kertaiseksi ja AUC -arvon 2,4-kertaiseksi, kun venetoklaksiannos oli 100 mg. Venetoklaksin anto samanaikaisesti muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa oletetaan suurentavan venetoklaksin AUC -arvon keskimäärin 5,8–7,8-kertaiseksi.

Potilaille, jotka tarvitsevat venetoklaksin samanaikaista käyttöä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, ritonaviiri) kanssa tai keskivahvojen CYP3A:n estäjien (esim. siprofloksasiini, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili) kanssa, venetoklaksiannos on annettava taulukon 7 mukaisesti. Potilaiden vointia on seurattava tavallista tiiviimmin toksisuuden merkkien varalta, ja annosta on mahdollisesti muutettava edelleen. Venetoklaksiannos, jota potilas käytti ennen CYP3A:n estäjän käyttöönottoa, on otettava jälleen käyttöön 2–3 päivän kuluttua CYP3A:n estäjän käytön päättymisestä (ks. kohta 4.2).

Greippituotteita, pomeranssia ja karambolaa on vältettävä venetoklaksihoidon aikana, sillä ne sisältävät CYP3A:n estäjiä.

P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Venetoklaksi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Rifampisiinin (P-gp:n estäjä) samanaikainen anto 600 mg kerta-annoksena 11 terveelle henkilölle suurensi venetoklaksin C_{max} -arvoa 106 % ja sen AUC -

arvoa 78 %. Venetoklaksin käyttöä samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa on vältettävä hoidon aloittamisen yhteydessä ja annostitusvaiheessa; mikäli P-gp:n tai BCRP:n estäjän käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tiiviisti toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

CYP3A:n indusoijat

Kun 10 terveelle henkilölle annettiin 13 päivän ajan samanaikaisesti 600 mg rifampisiinia (vahva CYP3A:n indusoija) kerran vuorokaudessa, venetoklaksin C_{max} pieneni 42 % ja sen AUC taas 71 %. Venetoklaksin käyttöä samanaikaisesti vahvojen CYP3A:n indusoijien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini) tai keskivahvojen CYP3A:n indusoijien (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa on vältettävä. Muita hoitovaihtoehtoja, joihin liittyy vähemmän CYP3A:n induktiota, on harkittava. Mäkikuismaa sisältävät valmisteet ovat vasta-aiheisia venetoklaxihoidon aikana, sillä venetoklaksin teho voi heikentyä (ks. kohta 4.3).

Atsitromysiini

12 terveellä henkilöllä toteutetussa lääkeinteraktiotutkimuksessa venetoklaksin samanaikainen anto atsitromysiinin kanssa (500 mg atsitromysiiniä ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen 250 mg atsitromysiiniä kerran päivässä 4 päivän ajan) pienensi venetoklaksin C_{max} -arvoa 25 % ja AUC-arvoa 35 %. Annosmuutosta ei tarvita, mikäli atsitromysiiniä käytetään lyhyen aikaa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa.

Mahahappoa vähentävät valmisteet

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella mahahappoa vähentävät valmisteet (esim. protonipumpun estäjät, H_2 -reseptorin salpaajat, antasidit) eivät vaikuta venetoklaksin biologiseen hyötyosuuteen.

Sappihappoja sitovat lääkeaineet

Sappihappoja sitovien lääkeaineiden anto samanaikaisesti venetoklaksin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä venetoklaksin imeytyminen voi heikentyä. Jos sappihappoja sitovaa lääkeainetta aiotaan antaa yhdessä venetoklaksin kanssa, sappihappoja sitovan lääkkeen valmisteyhteenvedon ohjeita on noudatettava yhteisvaikutusriskin pienentämiseksi ja venetoklaksi on annettava aikaisintaan 4–6 tuntia sappihappoja sitovan lääkkeen jälkeen.

Aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa venetoklaksi voi vaikuttaa

Varfariini

Kolmella terveellä vapaaehtoisella toteutetussa lääkeaineinteraktiotutkimuksessa 400 mg venetoklaxikerta-annoksen anto 5 mg varfariiniannoksen kanssa suurensi R-varfariinin ja S-varfariinin C_{max} - ja AUC-arvoja 18–28 %. Venetoklaksin antoa ei jatkettu vakaan tilan saavuttamiseen saakka. Näin ollen on suositeltavaa, että varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) seurataan tarkoin.

P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1:n substraattit

Venetoklaksi on P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1:n estäjä *in vitro*. Lääkeinteraktiotutkimuksessa 100 mg:n kerta-annos venetoklaxia yhdessä 0,5 mg:n digoksiiniannoksen kanssa (P-gp:n substraatti) suurensi digoksiinin C_{max} -arvoa 35 % ja AUC-arvoa 9 %. Kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n tai BCRP:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, everolimuusi, sirolimuusi) antoa samanaikaisesti venetoklaksin kanssa on vältettävä.

Jos kapean terapeuttisen indeksin omaavan P-gp:n tai BCRP:n substraatin käyttö on välttämätöntä, käytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos kyseessä on suun kautta annettava P-gp:n tai BCRP:n substraatti, joka on herkkä ruoansulatuskanavassa tapahtuvalle estovaikutukselle (esim. dabigatraani-

eteksilaatti), kyseisen lääkkeen ja venetoklaksin antoajankohtien välillä on pidettävä mahdollisimman pitkä väli mahdollisten yhteisvaikutusten minimoimiseksi.

Jos statiinia (OATP:n substraatti) käytetään samanaikaisesti venetoklaksin kanssa, statiiniin liittyvän toksisuuden tarkka seuranta on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Naisten on vältettävä raskaaksi tuleamista Venclyxto-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan hoidon päätyttyä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, onkin käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä venetoklaxihoidon aikana ja 30 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö venetoklaksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Näin ollen hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Raskaus

Eläimillä tehtyjen alkio- ja sikiötoksisuustutkimusten perusteella (ks. kohta 5.3) venetoklaksin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa sikiöhaittoja.

Ei ole olemassa tarkkoja, hyvin kontrolloituja tietoja venetoklaksin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Venetoklaksin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä erittäin tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö venetoklaksi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Venclyxto-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Venetoklaksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koirilla on todettu kives-toksisuutta kliinisesti relevanteilla altituksilla, joten venetoklaxihoito saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Joidenkin miespotilaiden kohdalla voidaan harkita siittiöiden tallettamista koskevaa neuvontaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Venclyxto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin venetoklaxihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu uupumusta ja huimausta. Asia on otettava huomioon potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä arvioitaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Krooninen lymfaattinen leukemia

Venclyxton kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin 758 KLL-potilaasta, jotka saivat venetoklaxihoitoa kliinisissä tutkimuksissa yhdessä obinututumabin tai rituksimabin kanssa tai ainoana lääkkeenä. Turvallisuusanalyysiin otettiin potilaita kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta (CLL14 ja MURANO), kahdesta vaiheen 2 tutkimuksesta (M13-982 ja M14-032) ja yhdestä vaiheen 1 tutkimuksesta (M12-175). CLL14 oli satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa 212 potilasta, joilla

oli aiemmin hoitamaton KLL ja liitännäissairauksia, sai venetoklaksia yhdessä obinututsumabin kanssa. MURANO oli satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa 194 aiemmin hoidettua KLL-potilasta sai venetoklaksia yhdessä rituksimabin kanssa. Vaiheen 2 ja vaiheen 1 tutkimuksiin otettiin 352 potilasta, jotka olivat saaneet aiempia hoitoja KLL:n hoitoon. Heistä 212 potilaalla oli 17p-deleetio ja 146 potilaan kohdalla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut. Potilaat saivat venetoklaksia ainoana hoitona (ks. kohta 5.1).

Yhdistelmähoitotutkimuksissa (obinututsumabin tai rituksimabin kanssa) yleisimpiä venetoklaksihoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$; kaikki asteet) olivat neutropenia, ripuli ja ylähengitystieinfektio. Monoterapiatutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat neutropenia/neutrofiilimäärän pieneneminen, ripuli, pahoinvointi, anemia, uupumus ja ylähengitystieinfektio.

Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 2\%$), kun venetoklaksia annettiin yhdessä obinututsumabin tai rituksimabin kanssa, olivat keuhkokuume, sepsis, kuumeinen neutropenia ja tuumorilyysioireyhtymä. Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 2\%$) olivat keuhkokuume ja kuumeinen neutropenia.

Akuutti myeloinen leukemia

Venclyxton kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin 314 potilaasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu akuutti myeloinen leukemia (AML) ja jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa venetoklaksin ja hypometyloivan lääkkeen (atsasitidiinin tai desitabiinin) yhdistelmähoitoa (faasin 3 satunnaistettu tutkimus VIALE-A ja faasin 1 satunnaistamaton tutkimus M14-358).

VIALE-A-tutkimuksessa yleisimpiä venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$; kaikki asteet) olivat trombosytopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, anemia, uupumus, keuhkokuume, hypokalemia ja ruokahalun heikkeneminen.

Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 5\%$), kun venetoklaksia annettiin yhdessä atsasitidiinin kanssa, olivat kuumeinen neutropenia, keuhkokuume, sepsis ja verenvuoto.

M14-358-tutkimuksessa yleisimpiä venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$; kaikki asteet) olivat trombosytopenia, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, verenvuoto, keuhkokuume, ripuli, uupumus, huimaus/pyörtyminen, oksentelu, neutropenia, hypotensio, hypokalemia, ruokahalun heikkeneminen, päänsärky, vatsakipu ja anemia. Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat kuumeinen neutropenia, keuhkokuume, bakteremia ja sepsis.

30 päivän kuolleisuus oli VIALE-A-tutkimuksessa 7,4 % (21/283), kun venetoklaksia annettiin yhdessä atsasitidiinin kanssa, ja 6,3 % (9/144) tutkimushaarassa, jossa annettiin lumelääkettä yhdessä atsasitidiinin kanssa.

M14-358-tutkimuksessa, jossa venetoklaksia annettiin yhdessä desitabiinin kanssa, 30 päivän kuolleisuus oli 6,5 % (2/31).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRAn elinjärjestelmä- ja esiintymistiheysluokituksen mukaisesti esitettyinä. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Venclyxto-hoidon yhteydessä (kun Venclyxtoa käytettiin joko yhdistelmähoitona obinutsumabin tai rituksimabin kanssa tai ainoana lääkkeenä KLL-potilaille) ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään yhteenvetomuodossa taulukossa 8.

Taulukko 8: Venetoklaksihoitoa saaneilla KLL-potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Kaikki asteet^a | Aste $\geq 3^a$ |
|--|-------------------|---|--|
| Infektiot | Hyvin yleinen | Keuhkokuume Ylähengitystieinfektio | |
| | Yleinen | Sepsis Virtsatieinfektio | Sepsis Keuhkokuume Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio |
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Neutropenia Anemia Lymfopenia | Neutropenia Anemia |
| | Yleinen | Kuumeinen neutropenia | Kuumeinen neutropenia Lymfopenia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | Hyperkalemia Hyperfosfatemia Hypokalsemia | |
| | Yleinen | Tuumorilyysioireyhtymä Hyperurikemia | Tuumorilyysioireyhtymä Hyperkalemia Hyperfosfatemia Hypokalsemia Hyperurikemia |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Ummetus | |
| | Yleinen | | Ripuli Oksentelu Pahoinvointi |
| | Melko harvinaisen | | Ummetus |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Uupumus | |
| | Yleinen | | Uupumus |
| Tutkimukset | Yleinen | Veren kreatiniinipitoisuuden | |

| | | | |
|---|-------------------|--------------|---|
| | | suureneminen | |
| | Melko harvinainen | | Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen |
| ^a Vain suurin tutkimuksissa havaittu yleisyysluokka ilmoitetaan (CLL14-, MURANO-, M13-982-, M14-032- ja M12-175-tutkimusten pohjalta). | | | |

Akuutti myeloinen leukemia

Venclyxto-hoidon yhteydessä (kun Venclyxtoa käytettiin yhdistelmähoitona hypometyloivan lääkkeen kanssa AML-potilaille) ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään yhteenvetomuodossa taulukossa 9.

Taulukko 9: Venetoklaksihoitoa saaneilla AML-potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Kaikki asteet^a | Aste $\geq 3^a$ |
|---|-------------------|--|--|
| Infektiot | Hyvin yleinen | Keuhkokuume ^b Sepsis ^b Virtsatieinfektio | Keuhkokuume ^b Sepsis ^b |
| | Yleinen | | Virtsatieinfektio |
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Neutropenia ^b Kuumeinen neutropenia Anemia ^b Trombosytopenia ^b | Neutropenia ^b Kuumeinen neutropenia Anemia ^b Trombosytopenia ^b |
| | | | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | Hypokalemia Ruokahalun heikkeneminen | Hypokalemia |
| | Yleinen | Tuumorilyysioireyhtymä | Ruokahalun heikkeneminen |
| | Melko harvinainen | | Tuumorilyysioireyhtymä |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Huimaus/pyörtyminen ^b Päänsärky | |
| | Yleinen | | Huimaus/pyörtyminen ^b |
| | Melko harvinainen | | Päänsärky |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Hypotensio Verenvuoto ^b | Verenvuoto ^b |
| | Yleinen | | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleinen | Hengenahdistus | |
| | Yleinen | | Hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi Ripuli Oksentelu Stomatiitti Vatsakipu | |
| | Yleinen | | Pahoinvointi Ripuli Oksentelu |
| | Melko harvinainen | | Stomatiitti |

| | | | |
|---|-------------------|--|--|
| Maksa ja sappi | Yleinen | Kolekystiitti/sappikivet ^b | Kolekystiitti/sappikivet ^b |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleinen | Nivelkipu | |
| | Melko harvinainen | | Nivelkipu |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Uupumus Astenia | |
| | Yleinen | | Uupumus Astenia |
| Tutkimukset | Hyvin yleinen | Painon lasku Veren bilirubiiniarvon suureneminen | |
| | Yleinen | | Painon lasku Veren bilirubiiniarvon suureneminen |
| ^a Vain suurin tutkimuksissa havaittu yleisyysluokka ilmoitetaan (VIALE-A ja M14-358-tutkimusten pohjalta). | | | |
| ^b Sisältää useita hättävaiikutustermejä. | | | |

Hoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen hättävaiikutusten vuoksi.

Krooninen lymfaattinen leukemia

CLL14-tutkimuksessa 16 % venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja MURANO-tutkimuksessa 16 % venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon hättävaiikutusten vuoksi. Venetoklaksin monoterapiatutkimuksissa 11 % potilaista lopetti hoidon hättävaiikutusten vuoksi.

Annostusta pienennettiin hättävaiikutusten vuoksi 21 %:lla CLL14-tutkimuksen potilaista, jotka saivat venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa, 15 %:lla MURANO-tutkimuksen potilaista, jotka saivat venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa, ja 14 %:lla venetoklaksin monoterapiatutkimusten potilaista.

Hoito tauotettiin hättävaiikutusten vuoksi 74 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista CLL14-tutkimuksessa ja 71 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista MURANO-tutkimuksessa. Yleisin venetoklaksin tauottamiseen johtanut hättävaiikutus oli neutropenia (41 % CLL-tutkimuksessa ja 43 % MURANO-tutkimuksessa). Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, hoito tauotettiin hättävaiikutusten vuoksi 40 %:lla potilaista. Yleisin venetoklaksin tauottamiseen johtanut hättävaiikutus oli neutropenia (5 %).

Akuutti myeloinen leukemia

VIALE-A-tutkimuksessa 24 % venetoklaksin ja atsisitidiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon hättävaiikutusten vuoksi. Venetoclax-valmisteen annosta pienennettiin hättävaiikutusten vuoksi 2 %:lla potilaista. Venetoclax-hoito tauotettiin hättävaiikutusten vuoksi 72 %:lla potilaista. Potilaista, joiden luuytimessä ei enää ollut leukemiasoluja, 53 %:lla hoito tauotettiin ANC-arvon < 500/mikrolitra vuoksi. Yleisimmät venetoklaksin tauottamiseen johtaneet hättävaiikutukset (> 10 %) olivat kuumeinen neutropenia, neutropenia, keuhkokuume ja trombosytopenia.

M14-358-tutkimuksessa 26 % venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon hättävaiikutusten vuoksi. Annostusta pienennettiin hättävaiikutusten vuoksi 6 %:lla potilaista. Hoito tauotettiin hättävaiikutusten vuoksi 65 %:lla potilaista; yleisimmät venetoklaksin tauottamiseen johtaneet hättävaiikutukset (≥ 5 %) olivat kuumeinen neutropenia, neutropenia /

neutrofiiliarvon pieneneminen, keuhkokuume, trombosyyttiärvon pieneneminen ja veren valkosoluarvon pieneneminen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymä on tärkeä, tiedossa oleva venetoklaksihoidon aloitukseen liittyvä riski.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Ensimmäisissä vaiheen 1 annosmääritystutkimuksissa, joissa titrausvaihe oli lyhyempi (2–3 viikkoa) ja aloitusannos suurempi, tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 13 % (10/77; 5 laboratorioarvoista todettua ja 5 kliinisesti todettua tuumorilyysioireyhtymätapausta). Mukana oli 2 kuolemaan johtanutta tapahtumaa, 3 akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan johtanutta tapahtumaa ja yksi dialyysihoitoa vaatinut tapahtuma.

Tuumorilyysioireyhtymän riski pieneni, kun lääkkeen antoprotokollaa korjattiin ja profylaksi- ja seurantatoimia muutettiin. Kliinisissä venetoklaksitutkimuksissa potilaat, joilla oli mikä tahansa mitattavissa oleva ≥ 10 cm imusolmuke tai sekä $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ että mikä tahansa mitattavissa oleva ≥ 5 cm imusolmuke, otettiin titrausvaiheessa sairaalahoitoon, jotta nesteytys ja seuranta pystyttiin toteuttamaan tehokkaammin 20 mg ja 50 mg annosten ensimmäisenä antopäivänä (ks. kohta 4.2).

Kun 168 KLL-potilasta sai M13-982- ja M14-032-tutkimuksissa aluksi 20 mg vuorokausiannoksia ja heidän lääkeannoksensa suurennettiin 5 viikon kuluessa 400 mg vuorokausiannokseen, tuumorilyysioireyhtymän esiintymistiheys oli 2 %. Kaikki tapahtumat olivat laboratorioarvojen perusteella todettuja tuumorilyysioireyhtymätapauksia (laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joissa ≥ 2 seuraavista kriteereistä täyttyi 24 tunnin kuluessa toisistaan: kalium > 6 mmol/l, virtsahappo > 476 mikromol/l, kalsium $< 1,75$ mmol/l tai fosfori $> 1,5$ mmol/l; tai tuumorilyysioireyhtymätapahtumaksi ilmoitettu tapahtuma), ja ne ilmenivät potilailla, joilla oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke tai joiden ALC -arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. Näillä potilailla ei todettu yhtään tuumorilyysioireyhtymätapausta, joka olisi aiheuttanut kliinisiä seurauksia kuten akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriöitä, äkkikuoleman ja/tai kouristuskohtauksia. Kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 50 ml/min.

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (MURANO) tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 3 % (6/194) venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla. Kun tutkimukseen oli rekrytoitu 77 potilasta 389:stä, tutkimussuunnitelmaan lisättiin nykyiset tuumorilyysioireyhtymän esto- ja seurantatoimet, jotka kuvataan kohdassa “Annostus” (ks. kohta 4.2). Kaikki tuumorilyysioireyhtymätapahtumat ilmenivät venetoklaksin annostitrausvaiheen aikana ja korjautuivat kahden vuorokauden kuluessa. Kaikki kuusi potilasta suorittivat annostitrauksen loppuun ja saavuttivat suositellun venetoklaksiannoksen 400 mg/vrk. Kliinistä tuumorilyysioireyhtymää ei todettu potilailla, jotka noudattivat nykyistä 5 viikon annostitrausaikataulua ja nykyisiä tuumorilyysioireyhtymän esto- ja seurantatoimia (ks. kohta 4.2). Tuumorilyysioireyhtymän kannalta merkittävien asteen ≥ 3 laboratorioarvojen poikkeavuuksien ilmaantuvuudet olivat seuraavat: hyperkalemia 1 %, hyperfosfatemia 1 % ja hyperurikemia 1 %.

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (CLL14) tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 1,4 % (3/212) venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneilla. Kaikki kolme tuumorilyysioireyhtymätapahtumaa korjautuivat, eikä mikään niistä johtanut tutkimuksesta vetäytymiseen. Kahdessa tapauksessa obinututsumabin anto viivästyi tuumorilyysioireyhtymätapahtumien vuoksi.

Markkinoilletulon jälkeisen haittaseurannan aikana tuumorilyysioireyhtymää, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu yksittäisen 20 mg:n venetoklaksiannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Akuutti myeloinen leukemia

Satunnaistetussa, faasin 3 tutkimuksessa (VIALE-A), jossa venetoklaksia annettiin yhdessä atsasitidiinin kanssa, tuumorilyysioireyhtymän ilmaantuvuus oli 1,1 % (3/283; 1 kliinisesti todettu tuumorilyysioireyhtymätapaus). Tutkimuksessa edellytettiin veren valkosoluarvon pieneneminen arvoon $< 25 \times 10^9/l$ ennen venetoklaksihoidon aloittamista ja annostitrausaikataulu tavanomaisten estohoito- ja seurantatoimien lisäksi (ks. kohta 4.2). Kaikki tuumorilyysioireyhtymätapaukset ilmenivät annostitrauksen aikana.

M14-358-tutkimuksessa ei ilmoitettu yhtään laboratorioarvoista todettua tai kliinisesti todettua tuumorilyysioireyhtymätapahtumaa venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoidon käytön yhteydessä.

Neutropenia ja infektiot

Neutropenia on tiedossa oleva Venclxyto-hoitoon liittyvä riski.

Krooninen lymfaattinen leukemia

CLL14-tutkimuksessa neutropeniaa (kaikki asteet) ilmoitettiin 58 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneista. Hoito tauotettiin 41 %:lla venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 2 % lopetti venetoklaksin käytön neutropenian vuoksi. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 25 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 28 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 neutropenian mediaanikesto oli 22 vrk (vaihteluväli 2–363 vrk). Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 6 %:lla potilaista, asteen ≥ 3 infektiota 19 %:lla ja vakavia infektiota 19 %:lla potilaista. Infektioista johtuvia kuolemantapauksia todettiin 1,9 %:lla potilaista hoidon aikana ja 1,9 %:lla potilaista hoidon päätyttyä.

MURANO-tutkimuksessa neutropeniaa (kaikki asteet) ilmoitettiin 61 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmän potilaista. Hoito tauotettiin 43 %:lla venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 3 % lopetti venetoklaksin käytön neutropenian vuoksi. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 32 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 26 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 neutropenian mediaanikesto oli 8 vrk (vaihteluväli 1–712 vrk). Venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoidon yhteydessä kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 4 %:lla potilaista, asteen ≥ 3 infektiota 18 %:lla ja vakavia infektiota 21 %:lla potilaista.

Akuutti myeloinen leukemia

VIALE-A-tutkimuksessa neutropeniaa (aste ≥ 3) ilmoitettiin 45 %:lla potilaista. Myös seuraavista ilmoitettiin venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä: kuumeinen neutropenia 42 %:lla, infektiot (aste ≥ 3) 64 %:lla ja vakavat infektiot 57 %:lla, kun taas vastaavat luvut lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä olivat 19 %, 51 % ja 44 %.

M14-358-tutkimuksessa neutropeniaa ilmoitettiin 35 %:lla (kaikki asteet), ja 35 %:lla ilmoitettiin asteen 3 tai 4 neutropeniaa venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoryhmän potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Venetoklaksille ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos potilas saa yliannoksen, hänen vointiaan on seurattava tarkoin ja asianmukaista tukihoidoa on tarjottava. Annostitrausvaiheessa hoito on

tauolettava ja potilaan vointia on seurattava tarkoin tuumorilyysioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta (kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, hengenahdistus, kouristuskohtaukset, epäsäännöllinen syke, tumma tai samea virtsa, poikkeava väsymys, lihas- tai nivelkipu, vatsakipu ja vatsan pullotus) ja muun toksisuuden varalta (ks. kohta 4.2). Venetoklaksin jakautumistilavuus on suuri ja se sitoutuu laajalti proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti poista venetoklaksia merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XX52

Vaikutusmekanismi

Venetoklaksi on voimakas, selektiivinen B-solulymfooma 2 -proteiinin (B-cell lymphoma-2, BCL-2) estäjä. BCL-2 on apoptoosia estävä proteiini. BCL-2:n on todettu yli-ilmentyvän KLL- ja AML-soluissa, joissa se välittää kasvainsolujen eloonjäämistä ja on ollut yhteydessä resistenssiin kemoterapialääkkeille. Venetoklaksi sitoutuu suoraan BCL-2:n BH3-sitoutumisuurteeseen, syrjäyttää BH3-motiivin sisältäviä proapoptoottisia proteiineja kuten BIM-proteiinia ja käynnistää mitokondrion ulkokalvon läpäisevyyden lisääntymisen (MOMP, mitochondrial outer membrane permeabilization), kaspaasi-aktivaation ja ohjelmoituneen solukuoleman. Ei-kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että venetoklaksilla on sytotoksinen vaikutus BCL-2-proteiinia yli-ilmentäviin kasvainsoluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Toistuvien, kerran vuorokaudessa annettujen enintään 1200 mg venetoklaksiannosten vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä tutkimuksessa 176 potilaalla. Venetoklaksi ei vaikuttanut QTc-aikaan, eikä venetoklaksialtistuksella ollut yhteyttä QTc-ajan muutokseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen lymfaattinen leukemia

Venetoklaksi yhdessä obinututsumabin kanssa potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL – BO25323-tutkimus (CLL14)

Satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa arvioitiin venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattuna obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmään potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL ja liitännäissairauksia (Cumulative Illness Rating Scale -asteikon [CIRS] kokonaispisteet > 6 tai kreatiiniinipuhdistuma < 70 ml/min). Tutkittavat arvioitiin tuumorilyysioireyhtymän riskin suhteen, ja heille annettiin tämän mukaista profylaktista hoitoa ennen obinututsumabin antoa. Kaikki tutkittavat saivat obinututsumabia 100 mg:n annoksen hoitojakson 1 päivänä 1 ja tämän jälkeen 900 mg:n annoksen joko päivänä 1 tai päivänä 2. Tämän jälkeen annettiin 1 000 mg:n annoksia hoitojakson 1 päivänä 8 ja 15 ja kunkin myöhemmän hoitojakson päivänä 1 yhteensä 6 hoitojakson ajan. Hoitojakson 1 päivänä 22 venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmän potilaat aloittivat 5 viikon pituisen venetoklaksin annostitraus-aikataulun, joka jatkui hoitojakson 2 päivään 28 asti. Annostitraus-aikataulun päätyttyä tutkittavat jatkoivat venetoklaksin käyttöä annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa hoitojakson 3 päivästä 1 alkaen aina hoitojakson 12 viimeiseen päivään asti. Kukin hoitojakso kesti 28 vuorokautta. Obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmään satunnaistetut tutkittavat saivat 0,5 mg/kg klorambusiilia suun kautta hoitojaksojen 1–12 päivinä 1 ja 15. Hoidon päätyttyä tutkittavien vointia seurattiin taudin etenemisen varalta ja kokonaiselossaolon suhteen.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin piirteet olivat samankaltaiset molemmissa tutkimusryhmissä. Tutkittavien mediaani-ikä oli 72 v (vaihteluväli 41–89 v), 89 % oli valkoihoisia ja 67 % oli miehiä. Tauti oli 36 %:lla Binet'n astetta B ja 43 %:lla Binet'n astetta C. CIRS-pisteiden mediaani oli 8,0 (vaihteluväli 0–28) ja 58 %:lla tutkittavista kreatiniinipuhdistuma oli < 70 ml/min. 17p-deleetio todettiin 8 %:lla potilaista, TP53-mutaatio 10 %:lla, 11q-deleetio 19 %:lla ja mutatoitumaton *IgVH*-geeni 57 %:lla. Ensisijaisen analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli 28 kk (vaihteluväli 0–36 kk).

Lymfosyyttiarvon mediaani oli lähtötilanteessa 55×10^9 solua/l molemmissa tutkimusryhmissä. Hoitojakson 1 päivänä 15 mediaaniarvo oli pienentynyt $1,03 \times 10^9$ soluun/l (vaihteluväli 0,2–43,4 $\times 10^9$ solua/l) obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä ja $1,27 \times 10^9$ soluun/l (vaihteluväli 0,2–83,7 $\times 10^9$ solua/l) venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä.

Tutkijat arvioivat etenemisvapaan elossaolon (PFS) IWCLL:n (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia) vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten (National Cancer Institute-sponsored Working Group) pohjalta.

Ensisijaisen analyysin aikana (tiedonkeruun katkaisujankkohta 17.8.2018) 14 %:lla (30/216) venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmän potilaista oli ollut tutkijan arvioima etenemisvapaan elossaolon tapahtuma (taudin etenemistapahtuma tai kuolemantapaus), kun osuus obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä oli 36 % (77/216) (riskiteheyksien suhde [HR] 0,35 [95 % luottamusväli [lv] 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifioitu log-rank-testi). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan tutkimusryhmässä.

Myös riippumaton arviointitoimikunta (IRC) arvioi etenemisvapaan elossaolon, ja tulokset vastasivat tutkijan arvioimaa etenemisvapaata elossaoloa.

Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR) oli venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä 85 % (95 % lv 79,2; 89,2) ja obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä 71 % (95 % lv 64,8; 77,2) ($p = 0,0007$, Cochran–Mantel–Haenszelin testi). Tutkijan arvioiman täydellisen remission + täydellisen remission ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista (CR + CRi) osuus oli venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä 50 % ja obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä 23 % ($p < 0,0001$, Cochran–Mantel–Haenszelin testi).

Minimaalinen jäännöstauti (MRD) hoidon lopussa arvioitiin alleelispesifisten oligonukleotidien polymeraasiketjureaktiotestillä (ASO-PCR). MRD-negatiivisuuden raja-arvo oli alle 1 KLL-solu 10^4 leukosyyttä kohti. Ääreisverestä tutkittuna MRD-negatiivisten osuus oli venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä 76 % (95 % lv 69,2; 81,1) ja obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä 35 % (95 % lv 28,8; 42,0) ($p < 0,0001$). Tutkimussuunnitelman mukaisesti luuytimen MRD arvioitiin vain, jos potilas saavutti vasteen (CR/CRi ja osittainen remissio [PR]). Luuytimeistä tutkittuna MRD-negatiivisten osuus oli venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmäryhmässä 57 % (95 % lv 50,1; 63,6) ja obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmäryhmässä 17 % (95 % lv 12,4; 22,8) ($p < 0,0001$).

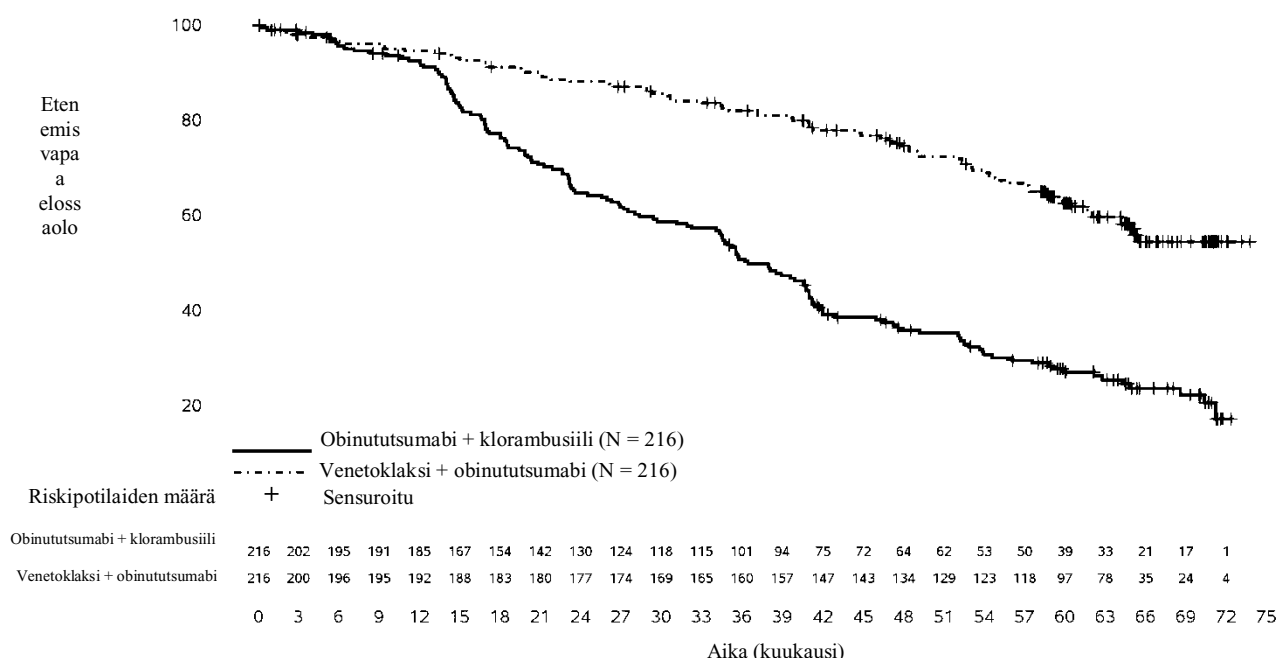
65 kuukauden seuranta

Teho arvioitiin 65 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (tiedonkeruun katkaisujankkohta 8.11.2021). CLL14-tutkimuksen 65 kuukauden seurannan tehotulokset esitetään taulukossa 10. Kaplan–Meier-käyrä tutkijan arvioimasta etenemisvapaasta elossaolosta esitetään kuvassa 1.

Taulukko 10: Tutkijan arvioimat tehotulokset CLL14-tutkimuksessa (65 kuukauden seuranta)

| Päätetapahtuma | Venetoklaksi + obinututsumabi (N = 216) | Obinututsumabi + klorambusiili (N = 216) |
|---|---|--|
| Etenemisvapaa elossaolo | | |
| Tapahtumia (%) | 80 (37) | 150 (69) |
| Mediaani, kk (95 % lv) | ES (64,8; EA) | 36,4 (34,1; 41,0) |
| Riskitiheyksien suhde, stratifioitu (95 % lv) | 0,35 (0,26; 0,46) | |
| Kokonaiselossaolo | | |
| Tapahtumia (%) | 40 (19) | 57 (26) |
| Riskitiheyksien suhde, stratifioitu (95 % lv) | 0,72 (0,48; 1,09) | |
| lv = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa; ES = ei saavutettu | | |

Kuva 1: Tutkijan arvioiman etenemisvapaa elossaolon Kaplan–Meier-käyrä (lähtöryhmien mukainen populaatio) CLL14-tutkimuksessa 65 kk:n seurannan kohdalla



Venetoklaksin ja obinututsumabin yhdistelmän todettiin parantaneen etenemättömyysaika verrattuna obinututsumabin ja klorambusiilin yhdistelmään kaikissa tutkittujen potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien korkean riskin potilaat, joilla oli 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio ja/tai mutatoitumaton IgVH-geeni.

Venetoklaksi yhdessä rituksimabin kanssa vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneiden KLL-potilaiden hoidossa – GO28667-tutkimus (MURANO)

Satunnaistetussa (1:1), avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin bendamustiini + rituksimabi -hoitoon potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu KLL. Venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmän potilaat suorittivat Venclyxton 5-viikkoisen annostitrausaikataulun kokonaan ja saivat tämän jälkeen 400 mg kerran vuorokaudessa 24 kk ajan ensimmäisen rituksimabihoitajakson ensimmäisestä päivästä laskettuna, mikäli tauti ei edennyt eikä kehittynyt sietämätöntä toksisuutta. Rituksimabin käyttö aloitettiin 5-viikkoisen annostitrausaikataulun jälkeen. Rituksimabiannos oli 375 mg/m² ensimmäisellä hoitotajaksolla ja 500 mg/m² hoitotajaksolla 2–6. Kukin hoitotajako kesti 28 vrk.

Bendamustiini + rituksimabi -hoitoon satunnaistetut potilaat saivat bendamustiinia (70 mg/m² päivinä 1 ja 2) 6 hoitajakson ajan ja rituksimabia edellä kuvattuun tapaan.

Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 22–85), 74 % oli miehiä ja 97 % valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 6,7 v (vaihteluväli 0,3–29,5). Aiempien hoitolinjojen mediaanimäärä oli 1 (vaihteluväli 1–5), ja niihin kuului alkyloivia lääkkeitä (94 %), CD20-vasta-aineita (77 %), B-solureseptorireitin estäjiä (2 %) ja aiempia puriinianalogihoitoja (81 %; 55 % oli saanut fludarabiini + syklofosfamidi + rituksimabi (FCR) -hoitoa). Lähtötilanteessa 47 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kokoinen imusolmuke, ja 68 %:n ALC-arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. 17p-deleetio todettiin 27 %:lla potilaista, TP53-mutaatio 26 %:lla, 11q-deleetio 37 %:lla ja mutatoitumaton *IgVH*-geeni 68 %:lla. Ensisijaisen analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli 23,8 kk (vaihteluväli 0,0–37,4 kk).

Tutkijat arvioivat etenemisvapaan elossaolon IWCLL:n (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia) vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten (National Cancer Institute-sponsored Working Group) pohjalta.

Ensisijaisen analyysin aikana (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2017) 16 %:lla (32/194) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista oli ollut etenemisvapaan elossaolon tapahtuma, kun osuus bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä oli 58 % (114/195) (riskitehyyksien suhde 0,17 [95 % lv 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, stratifioitu log-rank-testi). Venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä etenemisvapaan elossaolon tapahtumista 21 oli taudin etenemistapahtumia ja 11 kuolemantapauksia, ja bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä taudin etenemistapahtumia oli 98 ja kuolemantapauksia 16. Etenemisvapaan elossaoloajan mediaania ei saavutettu venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä, bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä se oli 17,0 kuukautta (95 % lv 15,5; 21,6).

12 kuukauden etenemisvapaan elossaolon estimaatti oli venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä 93 % (95 % lv 89,1; 96,4) ja 24 kuukauden etenemisvapaan elossaolon estimaatti 85 % (95 % lv 79,1; 90,6). Bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä vastaavat luvut olivat 73 % (95 % lv 65,9; 79,1) ja 36 % (95 % lv 28,5; 44,0).

Myös riippumaton arviointitoimikunta arvioi ensisijaisen analyysin tehotulokset. Tässä arvioinnissa todettiin, että venetoklaksi- ja rituksimabihoitoa saaneilla oli tilastollisesti merkitsevästi 81 % pienempi taudin etenemisen tai kuoleman riski (riskitehyyksien suhde 0,19 [95 % lv 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

Tutkijan arvioima ORR venetoklaksia ja rituksimabia saaneille potilaille oli 93 % (95 % lv 88,8; 96,4), jossa CR + CRi -osuus oli 27 %, nodulaarinen osittainen remissio (nPR) -osuus 3 % ja PR-osuus 63 %. Bendamustiinia ja rituksimabia saaneiden potilaiden kokonaisvasteosuus (ORR) oli 68 % (95 % lv 60,6; 74,2), jossa CR + CRi -osuus oli 8 %, nPR-osuus 6 % ja PR-osuus 53 %. Vasteen keston mediaania ei saavutettu, kun seurannan mediaanikesto oli noin 23,8 kk. Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR) venetoklaksia ja rituksimabia saaneille potilaille oli 92 % (95 % lv 87,6; 95,6), jossa CR + CRi -osuus oli 8 %, nPR-osuus 2 % ja PR-osuus 82 %. Bendamustiinia ja rituksimabia saaneille potilaille riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR) oli 72 % (95 % lv 65,5; 78,5), jossa CR + CRi -osuus oli 4 %, nPR-osuus 1 % ja PR-osuus 68 %. Ero riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimien ja tutkijan arvioimien CR-osuuksien välillä johtuu TT-kuvissa todetun residuaalisen adenopatian tulkinnasta. 18 potilaalla venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä ja kolmella potilaalla bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä oli negatiivinen luuydintulos ja imusolmukkeiden koko < 2 cm.

MRD yhdistelmähoiton lopussa arvioitiin ASO-PCR:llä ja/tai virtausytometrialla. MRD-negatiivisuuden raja-arvo oli alle 1 KLL-solu 10^4 leukosyyttiä kohti. Ääreisverestä tutkittuna MRD-negatiivisten osuus oli venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä 62 % (95 % lv 55,2; 69,2) ja 13 % (95 % lv 8,9; 18,9) bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä. Potilaista, joilta oli saatavilla ääreisveren MRD-testitulokset, 72 % (121/167) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 20 % (26/128) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista todettiin MRD-negatiivisiksi. Luuytimeistä tutkittuna MRD-negatiivisten osuus oli venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä 16 % (95 % lv 10,7; 21,3) ja 1 %

(95 % lv 0,1; 3,7) bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä. Potilaista, joilta oli saatavilla luuytimen MRD-testitulokset, 77 % (30/39) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 7 % (2/30) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista todettiin MRD-negatiivisiksi.

Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Kuolemantapauksia todettiin 8 %:lla (15/194) venetoklaksilla ja rituksimabilla hoidetuista potilaista ja 14 %:lla (27/195) bendamustiinilla ja rituksimabilla hoidetuista potilaista (riskiteheyksien suhde 0,48 [95 % lv 0,25; 0,90]).

Tiedonkeruun katkaisuaikakohtaan mennessä 12 % (23/194) venetoklaksi- ja rituksimabiryhmän potilaista ja 43 % (83/195) bendamustiini- ja rituksimabiryhmän potilaista oli aloittanut uuden leukemiahoidon tai kuollut (stratifioitu riskiteheyksien suhde 0,19 [95 % lv 0,12; 0,31]). Mediaaniaikaa uuden leukemiahoidon aloittamiseen tai kuolemaan ei saavutettu venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä, ja bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä se oli 26,4 kuukautta.

59 kuukauden seuranta

Teho arvioitiin 59 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 8.5.2020). MURANO-tutkimuksen 59 kuukauden seurannan tehotulokset esitetään taulukossa 11.

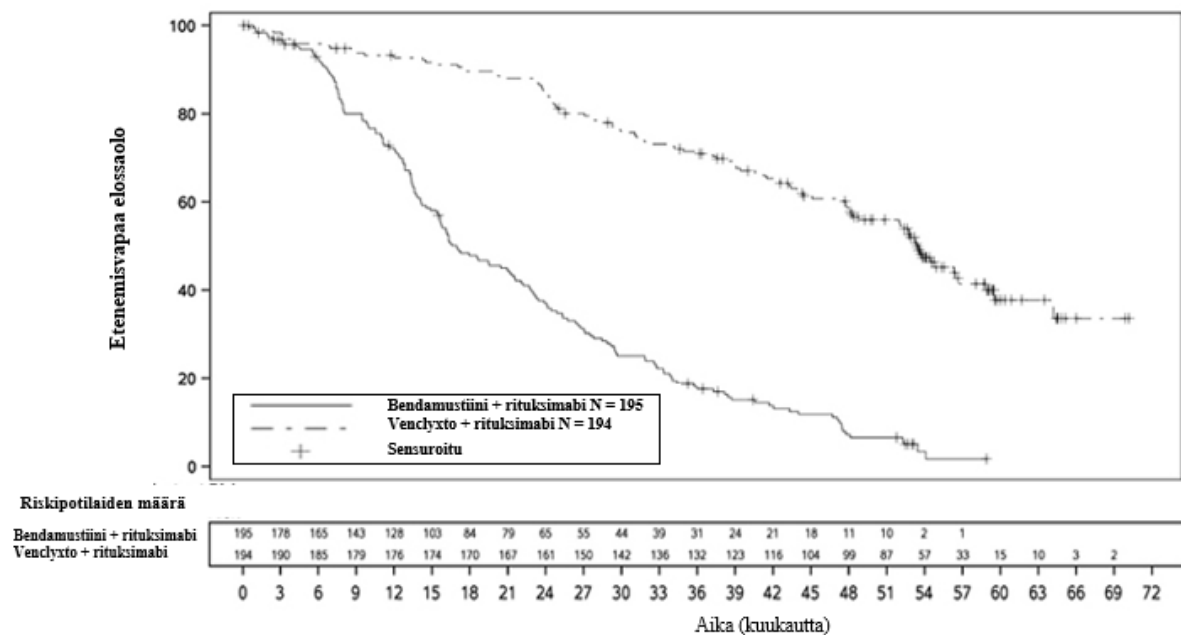
Taulukko 11: Tutkijan arvioimat tehotulokset MURANO-tutkimuksessa (59 kuukauden seuranta)

| Päätetapahtuma | Venetoklaksi + rituksimabi N = 194 | Bendamustiini + rituksimabi N = 195 |
|---|---|--|
| Etenemisvapaa elossaolo | | |
| Tapahtumia (%) ^a | 101 (52) | 167 (86) |
| Mediaani, kk (95 % lv) | 54 (48,4; 57,0) | 17 (15,5; 21,7) |
| Riskiteheyksien suhde, stratifioitu (95 % lv) | 0,19 (0,15; 0,26) | |
| Kokonaiselossaolo | | |
| Tapahtumia (%) | 32 (16) | 64 (33) |
| Riskiteheyksien suhde (95 % lv) | 0,40 (0,26; 0,62) | |
| 60 kk:n estimaatti, % (95 % lv) | 82 (76,4; 87,8) | 62 (54,8; 69,6) |
| Aika seuraavan leukemiahoidon aloittamiseen | | |
| Tapahtumia (%) ^b | 89 (46) | 149 (76) |
| Mediaani, kk (95 % lv) | 58 (55,1; EA) | 24 (20,7; 29,5) |
| Riskiteheyksien suhde, stratifioitu (95 % lv) | 0,26 (0,20; 0,35) | |
| MRD-negatiiviset^c | | |
| Ääreisveri, hoidon lopussa, n (%) ^d | 83 (64) | EO ^f |
| Etenemisvapaa elossaolo, 3 vuoden estimaatti hoidon lopusta, % (95 % lv) ^e | 61 (47,3; 75,2) | EO ^f |
| Kokonaiselossaolo, 3 vuoden estimaatti hoidon lopusta, % (95 % lv) ^e | 95 (90,0; 100,0) | EO ^f |
| lv = luottamusväli; MRD = minimaalinen jäännöstauti; EA = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaolo; PFS = etenemisvapaa elossaolo; EO = ei oleellinen. | | |
| ^a Venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä tapahtumista 87 oli taudin etenemistapahtumia ja 14 kuolemantapauksia, ja bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä taudin etenemistapahtumia oli 148 ja kuolemantapauksia 19. | | |
| ^b Venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä tapahtumista 68 johtui uuden leukemiahoidon aloittamisesta ja 21 oli kuolemantapauksia, ja bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä tapahtumista 123 johtui uuden leukemiahoidon aloittamisesta ja 26 oli kuolemantapauksia. | | |
| ^c Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin alleelispesifisten oligonukleotidien polymeraasiketjureaktioteestillä (ASO-PCR) ja/tai virtausytometrialla. Negatiivisuuden raja-arvo oli yksi KLL-solu 10 ⁴ leukosyyttiä kohti. | | |
| ^d Potilaat, jotka suorittivat venetoklaksihoidon loppuun ilman taudin etenemistä (130 potilasta). | | |
| ^e Potilaat, jotka suorittivat venetoklaksihoidon loppuun ilman taudin etenemistä ja olivat MRD-negatiivisia (83 potilasta). | | |
| ^f Ei vastaavaa hoidon loppukäyntiä bendamustiini- ja rituksimabiryhmässä. | | |

Venetoklaksi- ja rituksimabiryhmässä yhteensä 130 potilasta suoritti 2 vuoden venetoklaksihoidon loppuun ilman taudin etenemistä. Arvioitu etenemisvapaa elossaolo-osuus 3 vuoden kuluttua hoidon päättymisestä oli näillä potilailla 51 % (95 % lv 40,2; 61,9).

Kaplan–Meier-käyrä tutkijan arvioimasta etenemisvapaasta elossaolosta esitetään kuvassa 2.

Kuva 2: Tutkijan arvioiman etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrä (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2020), 59 kuukauden seuranta



Alaryhmäanalyysien tulokset

Venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmän todettiin parantaneen taudin etenemisvapaata aikaa bendamustiniin ja rituksimabin yhdistelmään verrattuna johdonmukaisesti kaikissa tutkittujen potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien korkean riskin potilaat, joilla 17p-deleetio/*TP53*-mutaatio ja/tai mutatoitumaton *IgVH*-geeni (kuva 3).

Kuva 3: Tutkijan arvioiman etenemisvapaan elossaolon metsikkökuvio (forest plot) MURANO-tutkimuksen eri alaryhmissä (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 8.5.2020), 59 kuukauden seuranta

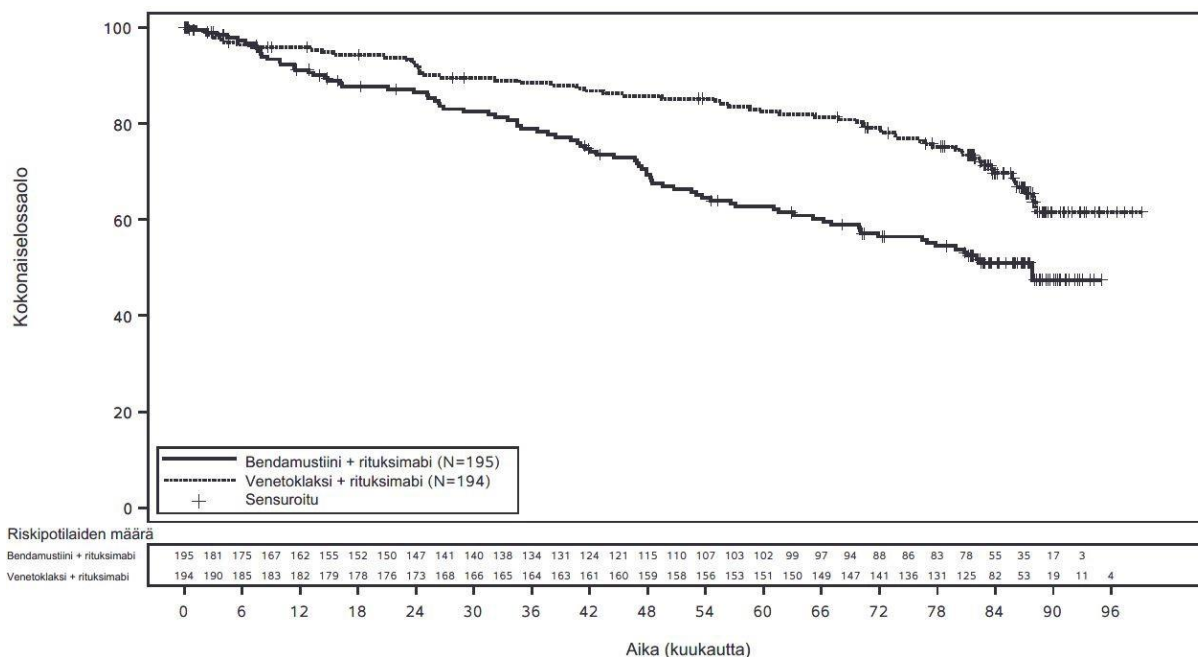
| Alaryhmät | Bendamustiini+ Rituksimabi (N=195) | | Venetoklaksi+ Rituksimabi (N=194) | | Riskitiheyksien suhde | 95 % Iv (Wald) | Venetoklaksi+ rituksimabi parempi | Bendamustiini+ rituksimabi parempi |
|---|--|-----|---|-----|--------------------------|-------------------|---|--|
| | Yhteensä n | n | Mediaani (kk) | n | | | | |
| Kaikki potilaat | 389 | 195 | 17.0 | 194 | 53.6 | 0.21 | (0.16, 0.27) | |
| 17p-kromosomin deleetio (keskitetty) | | | | | | | | |
| Normaali | 250 | 123 | 21.6 | 127 | 55.1 | 0.19 | (0.13, 0.27) | |
| Poikkeava | 92 | 46 | 14.6 | 46 | 47.9 | 0.27 | (0.16, 0.45) | |
| p53-mutaatio ja/tai 17p-kromosomin deleetio (keskitetty) | | | | | | | | |
| Ei mutaatiota | 201 | 95 | 22.9 | 106 | 56.6 | 0.18 | (0.12, 0.26) | |
| Mutaatio | 147 | 75 | 14.2 | 72 | 45.3 | 0.26 | (0.17, 0.38) | |
| Ikä 65 (v) | | | | | | | | |
| < 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) | |
| Ikä 75 (v) | | | | | | | | |
| < 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) | |
| Aiempien hoitojen määrä | | | | | | | | |
| 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) | |
| Runsas (bulky) tauti (suurin imusolmukepintalapimitta) | | | | | | | | |
| < 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) | |
| Lähtötilanteen IgVH mutaatiostatus | | | | | | | | |
| Mutaatio | 104 | 51 | 24.2 | 53 | EA | 0.14 | (0.07, 0.26) | |
| Ei mutaatiota | 246 | 123 | 15.7 | 123 | 52.2 | 0.19 | (0.13, 0.26) | |
| Viimeisin hoito: resistentti/uusiutunut | | | | | | | | |
| Resistentti | 59 | 29 | 13.6 | 30 | 31.9 | 0.34 | (0.17, 0.66) | |
| Uusiutunut | 330 | 166 | 18.6 | 164 | 53.8 | 0.19 | (0.14, 0.25) | |

17p-deleetiostatus määritettiin keskuslaboratorion testitulosten pohjalta.
Stratifioimaton riskitiheyksien suhde esitetään X-akselilla logaritmita asteikkoa käyttäen.
EA = ei arvioitavissa.

Kokonaiselossaolon loppuanalyysi (86 kuukauden seuranta)

Kokonaiselossaolon loppuanalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 3.8.2022) yhteensä 144 satunnaistettua potilasta oli kuollut; 60/194 potilasta (31%) venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmässä ja 84/195 potilasta (43%) bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmässä. Kokonaiselossaolon mediaania ei saavutettu venetoklaksin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmässä, ja se oli 88 kuukautta bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoryhmässä. Arvioitu kuoleman riski pieneni 47% potilailla, joita hoidettiin venetoklaksilla ja rituksimabilla (stratifioitu riskitiheyksien suhde = 0,53; 95% Iv 0,37; 0,74). Kokonaiselossaolon loppuanalyysi ei ollut tyypin I virhekontrolloitu. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselossaolosta esitetään kuvassa 4.

Kuva 4: Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier käyrä (lähtöryhmien mukainen populaatio) MURANO-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 3.8.2022), 86 kuukauden seuranta



Venetoklaksi ainoana hoitona KLL-potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio – M13-982-tutkimus

Venetoklaksin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksiryhmäisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa (M13-982) 107:llä aiemmin hoidetulla KLL-potilaalla, joilla oli 17p-deleetio. Potilaat noudattivat 4–5 viikon annostitrusaikaataulua, jossa 20 mg aloitusannoksesta siirryttiin ottamaan 50 mg, 100 mg, 200 mg ja lopulta 400 mg annoksia kerran vuorokaudessa. Potilaat jatkoivat venetoklaksihoitoa annostuksella 400 mg x 1, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta. Potilaiden mediaani-ikä oli 67 v (vaihteluväli 37–85 v), 65 % oli miehiä ja 97 % oli valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 6,8 v (vaihteluväli 0,1–32 v, N = 106). Aiempien KLL-hoitojen mediaanimäärä oli 2 (vaihteluväli 1–10 aiempaa hoitoa); 49,5 % oli saanut aiempaa nukleosidianalogihoitoa, 38 % aiempaa rituksimabihoitoa ja 94 % aiempaa hoitoa alkyloivalla lääkkeellä (33 % oli saanut aiemmin bendamustiinia). Lähtötilanteessa 53 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke, ja 51 %:n ALC-arvo oli $\geq 25 \times 10^9/l$. Potilaista 37 % (34/91) oli resistenttejä fludarabiinille, 81 %:lla (30/37) oli mutatoitumaton *IgVH*-geeni ja 72 %:lla (60/83) oli TP53-mutaatio. Hoidon mediaanikesto oli arviointihetkellä 12 kk (vaihteluväli 0–22 kk).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteisuus (ORR), joka arvioitiin IWCLL:n vuonna 2008 päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti. Tehotulokset esitetään taulukossa 12. Esitettävät tehotiedot perustuvat 107 potilaan tietoihin, joiden tiedonkeruun katkaisupäivä oli 30.4.2015. Lisäksi 51 potilasta otettiin turvallisuustietojen ekspansiokohorttiin. Tutkijan arvioimat tehotiedot esitetään 158 potilaasta. Näiden tietojen tiedonkeruu katkaistiin myöhemmin, 10.6.2016. Hoidon mediaanikesto oli näiden 158 potilaan ryhmässä 17 kk (vaihteluväli 0–34 kk).

Taulukko 12: Tehotulokset aiemmin hoidetuilla KLL-potilailla, joilla oli 17p-deleetio (M13-982-tutkimus)

| Päätetapahtuma | Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio (N = 107)^a | Tutkijan arvio (N = 158)^b |
|---|--|---|
| Tiedonkeruun katkaisupäivä | 30.4.2015 | 10.6.2016 |
| Kokonaisvasteisuus, % (95 % lv) | 79 (70,5; 86,6) | 77 (69,9; 83,5) |
| CR + CRi, % | 7 | 18 |
| nPR, % | 3 | 6 |
| PR, % | 69 | 53 |
| Vasteen kesto, kk, mediaani (95 % lv) | ei saavutettu | 27,5 (26,5; ei saavutettu) |
| Etenemisvapaa elossaolo, % (95 % lv) 12 kk:n estimaatti 24 kk:n estimaatti | 72 (61,8; 79,8) ei saatavilla | 77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61) |
| Etenemisvapaa elossaolo, kk, mediaani (95 % lv) | ei saavutettu | 27,2 (21,9; ei saavutettu) |
| Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika, kk, mediaani (vaihteluväli) | 0,8 (0,1–8,1) | 1,0 (0,5–4,4) |
| ^a Yhdellä potilaalla ei ollut 17p-deleetiota. ^b Mukana 51 lisäpotilasta turvallisuustietojen ekspansiokohortista. CR = täydellinen remissio; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydin-toiminnan korjautumista; lv = luottamusväli; nPR = nodulaarinen PR; PR = osittainen remissio. | | |

Minimaalista jäännöstautia (MRD) arvioitiin virtausytometrialla 93:lla 158 potilaasta, jotka saavuttivat venetoklaksihoidolla täydellisen remission (CR), täydellisen remission ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista (CRi) tai osittaisen remission (PR), jossa jäännöstauti oli rajallinen. MRD-negatiivisuus määriteltiin tilanteeksi, jossa tulos oli alle 0,0001 (näytteessä < 1 KLL-solu 10⁴ leukosyyttiä kohti). 27 % potilaista (42/158) oli ääreisveren tutkimuksissa MRD-negatiivisia, ja heistä 16 potilaalla myös luuydin oli MRD-negatiivinen.

Venetoklaksi ainoana hoitona KLL-potilailla, joilla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut – M14-032-tutkimus

Venetoklaksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistamattomassa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (M14-032) KLL-potilailla, joilla aiempi ibrutinibi- tai idelalisibihoito oli epäonnistunut. Potilaat saivat venetoklaksihoitoa suositellun annostitrausaikataulun mukaisesti. Potilaat jatkoivat venetoklaksihoitoa annostuksella 400 mg x 1, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta.

Tiedonkeruun katkaisuaikana (26.7.2017) 127 potilasta oli mukana tutkimuksessa ja sai venetoklaksihoitoa. Heistä 91 potilasta oli saanut aiemmin ibrutinibihoitoa (ryhmä A) ja 36 oli saanut aiemmin idelalisibihoitoa (ryhmä B). Potilaiden mediaani-ikä oli 66 v (vaihteluväli 28–85 v), 70 % oli miehiä ja 92 % oli valkoihoisia. Mediaaniaika diagnoosista oli 8,3 v (vaihteluväli 0,3–18,5 v; N = 96). Kromosomipoikkeavuuksia olivat 11q-deleetio (34 %, 43/127), 17p-deleetio (40 %, 50/126), TP53-mutaatio (38 %, 26/68) ja mutatoitumaton *IgVH* (78 %, 72/92). Lähtötilanteessa 41 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm kokoinen imusolmuke, ja 31 %:n ALC-arvo oli ≥ 25 x 10⁹/l. Aiempien syöpähoitojen mediaanimäärä oli ibrutinibihoitoa saaneilla 4 (vaihteluväli 1–15) ja idelalisibia saaneilla 3 (vaihteluväli 1–11). Yhteensä 65 % potilaista oli saanut aiemmin nukleosidianalogihoitoa, 86 % rituksimabia, 39 % muuta monoklonaalista vasta-ainetta ja 72 % alkyloivaa ainetta (41 % oli

saanut bendamustiinia). Arviointiajankohtana venetoklaksihoidon mediaanikesto oli 14,3 kk (vaihteluväli 0,1–31,4 kk).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaisvasteosuus IWCLL:n päivittämien NCI-WG-suositusten mukaisesti arvioituna. Vaste arvioitiin 8 viikon ja 24 viikon kohdalla ja 12 viikon välein tämän jälkeen.

Taulukko 13: Tehoa koskevat tulokset tutkijan arvion mukaan potilailla, joilla B-solureseptorireitin estäjähoito oli epäonnistunut (M14-032-tutkimus)

| Päätetapahtuma | Ryhmä A (ibrutinibihoito epäonnistunut) (N = 91) | Ryhmä B (idelalisibihoito epäonnistunut) (N = 36) | Yhteensä (N = 127) |
|--|---|--|------------------------------------|
| Kokonaisvasteosuus, % (95 % lv) | 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 |
| Etenemisvapaa elossaolo, % (95 % lv) 12 kk:n estimaatti 24 kk:n estimaatti | 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) |
| Etenemisvapaa elossaolo, kk, mediaani (95 % lv) | 25 (19,2; ES) | ES (16,4; ES) | 25 (19,6; ES) |
| Kokonaiselossaolo, % (95 % lv) 12 kk:n estimaatti | 91 (82,8; 95,4) | 94,2 (78,6; 98,5) | 92 (85,6; 95,6) |
| Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika, kk, mediaani (vaihteluväli) | 2,5 (1,6–14,9) | 2,5 (1,6–8,1) | 2,5 (1,6–14,9) |
| 17p-deleetio- ja/tai TP53-mutaatiostatus | | | |
| Kokonaisvasteosuus, % (95 % lv) | | | |
| Kyllä | (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) |
| CR = täydellinen remissio; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista; ES = ei saavutettu; lv = luottamusväli; nPR = nodulaarinen PR; PR = osittainen remissio. | | | |

Tehotietoja arvioi myös riippumaton arviointitoimikunta, ja ne osoittivat, että kokonaisvasteosuus oli yhteensä 70 % (ryhmä A: 70 %; ryhmä B: 69 %). Yhdellä potilaalla (jolla ibrutinibihoito oli epäonnistunut) saavutettiin täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista. Potilailla, joilla oli 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio, kokonaisvasteosuus oli ryhmässä A 72 % (33/46) (95 % lv 56,5; 84,0) ja ryhmässä B 67 % (8/12) (95 % lv 34,9; 90,1). Potilailla, joilla ei ollut 17p-deleetiota eikä TP53-mutaatiota, kokonaisvasteosuus oli ryhmässä A 69 % (31/45) (95 % lv 53,4; 81,8) ja ryhmässä B 71 % (17/24) (95 % lv 48,9; 87,4).

Kokonaiselossaoloajan ja vasteen keston mediaaneja ei saavutettu, kun seurannan mediaanikesto oli ryhmässä A noin 14,3 kk ja ryhmässä B noin 14,7 kk.

Ääreisveri oli MRD-negatiivinen 25 %:lla potilaista (32/127). Heistä 8 potilaalla myös luuydin oli MRD-negatiivinen.

Akuutti myeloinen leukemia

Venetoklaksia tutkittiin aikuispotilailla, jotka olivat ≥ 75 -vuotiaita tai joilla oli oheissairauksia, jotka estivät intensiivisen solunsalpaajahoidon käytön vähintään yhden seuraavan kriteerin takia: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 2–3, vaikea samanaikainen sydän- tai keuhkosairaus, keskivaikea maksan vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 45 ml/min tai muu oheissairaus.

Venetoklaksi yhdessä atsasitidiinin kanssa potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu AML – M15-656-tutkimus (VIALE-A)

VIALE-A oli satunnaistettu (2:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin 3 tutkimus, jossa arvioitiin venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoiton tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu AML ja joille intensiivinen solunsalpaajahoido ei sopinut.

VIALE-A-tutkimuksen potilaat kävivät läpi 3 päivän asteittaisen annostitrauksen lopulliseen kerran päivässä annettuun 400 mg annokseen ensimmäisen 28 päivän hoitojakson aikana (ks. kohta 4.2) ja saivat venetoklaksia 400 mg suun kautta kerran päivässä seuraavien hoitojaksojen aikana. Atsasitidiinia 75 mg/m^2 oli annosteltu joko laskimoon tai ihon alle kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–7 hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen. Titrauksen aikana potilaat saivat tuumorilyysioireyhtymän estohoitoa ja olivat sairaalassa seurattavina. Kun remissio oli varmistettu luuydintutkimuksella (määritelmänä leukemiablasteja alle 5 %) ja potilaalla oli asteen 4 sytopenia hoitojakson 1 jälkeen, venetoklaksi tai lumelääke tauotettiin enintään 14 päiväksi tai kunnes ANC oli ≥ 500 /mikrolitra ja trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^3$ /mikrolitra. Potilaille, joilla oli resistentti tauti hoitojakson 1 lopussa, tehtiin luuydintutkimus hoitojakson 2 tai 3 jälkeen ja kliinisen tarpeen mukaan. Atsasitidiinihoito aloitettiin uudelleen samana päivänä venetoklaksin tai lumelääkkeen kanssa tauotuksen jälkeen (ks. kohta 4.2). Atsasitidiinin annosta pienennettiin kliinisessä tutkimuksessa hematologisen toksisuuden hoitamiseksi (ks. atsasitidiinin valmisteyhteenveto). Potilaat jatkoivat hoitojaksoja, kunnes tauti eteni tai todettiin sietämätöntä toksisuutta.

Kaikkiaan 431 potilasta satunnaistettiin: 286 venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmään ja 145 lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmään. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin piirteet olivat samankaltaiset venetoklaksin ja atsasitidiinin sekä lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmissä. Iän mediaani oli 76 vuotta (vaihteluväli: 49–91 vuotta), 76 % oli valkoihoisia ja 60 % oli miehiä. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 55 %:lla potilaista 0 tai 1, 40 %:lla potilaista 2 ja 5 %:lla potilaista 3. 75 %:lla potilaista oli *de novo* AML ja 25 %:lla sekundaarinen AML. Lähtötilanteessa 29 %:lla potilaista luuytimen blastimäärä oli < 30 %, 22 %:lla potilaista se oli ≥ 30 % – < 50 % ja 49 %:lla ≥ 50 %. Sytogeneettinen riski oli keskisuuri 63 %:lla potilaista ja korkea 37 %:lla potilaista. Seuraavat mutaatiot tunnistettiin: *TP53*-mutaatioita 21 %:lla (52/249), *IDH1*- ja/tai *IDH2*-mutaatio 24 %:lla (89/372) [9 %:lla (34/372) *IDH1*-mutaatio ja 16 %:lla (58/372) *IDH2*-mutaatio], 16 %:lla (51/314) *FLT3*-mutaatio ja 18 %:lla (44/249) *NPM1*-mutaatio.

Tutkimuksen ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat kokonaiselossaolo (OS), mitattuna satunnaistamis päivästä mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan, täydellisen remission (CR) yhdistelmä (täydellinen remissio + täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista [CR + CRi]). Seurannan keston mediaani oli analyysihetkellä 20,5 kk (vaihteluväli: $< 0,1$ –30,7 kk).

Venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoito pienensi kuoleman riskiä 34 %:lla verrattuna lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoon ($p < 0,001$). Tulokset esitetään taulukossa 14.

Taulukko 14: VIALE-A-tutkimuksen tehotulokset

| Päätetapahtuma | Venetoklaksi + atsasitidiini | Lumelääke + atsasitidiini |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Kokonaiselossaolo ^a | (N = 286) | (N = 145) |
| Tapahtumia n (%) | 161 (56) | 109 (75) |
| Elossaolon mediaani, kk (95 % lv) | 14,7 (11,9; 18,7) | 9,6 (7,4; 12,7) |
| Riskisuhde ^b (95 % lv) | 0,66 (0,52; 0,85) | |
| p-arvo ^b | < 0,001 | |
| CR + CRi -osuus ^c | (N = 147) | (N = 79) |
| n (%) | 96 (65) | 20 (25) |
| (95 % lv) | (57; 73) | (16; 36) |
| p-arvo ^d | < 0,001 | |

lv = luottamusväli; CR = täydellinen remissio, jonka määritelmänä oli absoluuttinen neutrofiliarvo > 1 000/mikrolitra, trombosyytit > 100 000/mikrolitra, riippumattomuus punasolusiiirroista ja < 5 % blasteja luuytimessä. Kiertävien blastien ja Auerin sauvojen puuttuminen; ekstramedullaarisen taudin puuttuminen; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista.

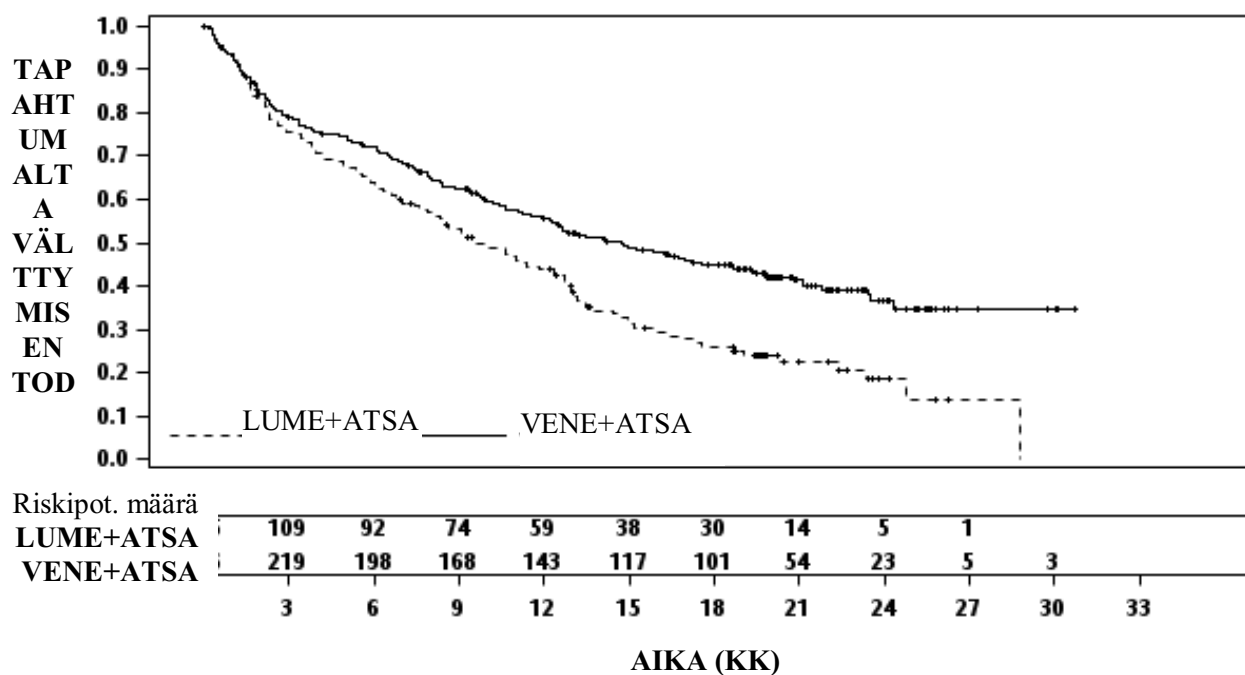
^aKaplan–Meierin estimaatti toisessa välianalyysissa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 4. tammikuuta 2020).

^bRiskisuhteen estimaatti (venetoklaksi + atsasitidiini vs. lumelääke + atsasitidiini) perustuu Coxin malliin sytogenetiikan (keskisuuri riski, korkea riski) ja iän (18 – < 75, ≥ 75) mukaan stratifioituina satunnaistamishetkellä määriteltynä; p-arvo perustuu log-rank-testiin samoilla tekijöillä stratifioituina.

^cCR + CRi -osuus on suunnitellusta välianalyysista, joka tehtiin ensimmäisestä 226 satunnaistetusta potilaasta, joita oli seurattu 6 kuukauden ajan ensimmäisessä välianalyysissa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta 1. lokakuuta 2018).

^dP-arvo on Cochran–Mantel–Haenszelin testistä iän (18 – < 75, ≥ 75) ja sytogeneettisen riskin (keskisuuri riski, korkea riski) mukaan stratifioituina satunnaistamishetkellä määriteltynä.

Kuva 5: Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä VIALE-A-tutkimuksessa



Tärkeimmät sekundaariset tehon päätetapahtumat esitetään taulukossa 15:

Taulukko 15: VIALE-A-tutkimuksen muita tehon päätapahtumia

| Päätetapahtuma | Venetoklaksi + atsasitidiini N = 286 | Lumelääke + atsasitidiini N = 145 |
|---|---|--|
| CR-osuus n (%) (95 % lv) p-arvo ^a | 105 (37) (31; 43) | 26 (18) (12; 25) |
| Vasteen keston mediaani ^b , kk (95 % lv) | 17,5 (15,3; –) | 13,3 (8,5; 17,6) |
| CR + CRi -osuus n(%) (95 % lv) Vasteen keston mediaani ^b , kk (95 % lv) | 190 (66) (61; 72) 17,5 (13,6; –) | 41(28) (21; 36) 13,4 (5,8; 15,5) |
| CR + CRi -osuus hoitjakson 2 alussa, n (%) (95 % lv) p-arvo ^a | 124 (43) (38; 49) | 11 (8) (4; 13) |
| Riippumattomuus verensiirroista, trombosyytit n (%) (95 % lv) p-arvo ^a | 196 (69) (63; 74) | 72 (50) (41; 58) |
| Riippumattomuus verensiirroista, punasolut n (%) (95 % lv) p-arvo ^a | 171 (60) (54; 66) | 51 (35) (27; 44) |
| CR + CRi MRD -vaste ^d n (%) (95 % lv) p-arvo ^a | 67 (23) (19; 29) | 11 (8) (4; 13) |
| Elossaolo ilman tapahtumaa (EFS) Tapahtumia, n (%) EFS:n mediaani ^c , kk (95 % lv) Riskisuhde (95 % lv) ^c p-arvo ^c | 191 (67) 9,8 (8,4; 11,8) | 122 (84) 7,0 (5,6; 9,5) |
| | 0,63 (0,50; 0,80) < 0,001 | |
| lv = luottamusväli; CR = täydellinen remissio; CRi = täydellinen remissio ilman täydellistä luuydintoiminnan korjautumista; MRD = minimaalinen / mitattavissa oleva jäännöstauti; n = vasteiden määrä tai tapahtumien määrä; – = ei saavutettu. | | |
| CR:n (täydellinen remissio) määritelmänä oli absoluuttinen neutrofiiliarvo > 1 000/mikrolitra, trombosyytit > 100 000/mikrolitra, riippumattomuus punasolusiiirroista ja < 5 % blasteja luuytimessä. Kiertävien blastien ja Auerin sauvojen puuttuminen; ekstramedullaarisen taudin puuttuminen. | | |
| Verensiirroista riippumattomuuden määritelmänä oli vähintään 56 peräkkäisen päivän (≥ 56 päivän) jakso ilman verensiirtoa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen ja viimeisen tutkimuslääkeannoksen antopäivänä tai sitä ennen + 30 päivää tai ennen relapsia tai taudin etenemistä tai ennen hoidon jälkeisen hoidon aloittamista, sen mukaan mikä niistä on aiemmin. | | |
| ^a P-arvo on Cochran–Mantel–Haenszelin testistä iän (18 – < 75, ≥ 75) ja sytogeneettisen riskin | | |

(keskisuuri riski, korkea riski) mukaan stratifioituina satunnaistamishetkellä määritettynä.

^bVasteen keston määritelmänä oli aika ensimmäisestä CR-vasteesta CR:n vasteen keston osalta tai aika ensimmäisestä CR- tai CRi-vasteesta CR + CRi:n vasteen keston osalta varmistetun morfologisen relapsin tai varmistetun taudin etenemisen ensimmäiseen esiintymispäivään tai taudin etenemisestä johtuvaan kuolemaan, sen mukaan mikä niistä ilmeni aiemmin. Vasteen keston mediaani on Kaplan–Meierin estimaatista.

^cRiskisuhteen estimaatti (venetoklaksi + atsasitidiini vs. lumelääke + atsasitidiini) perustuu Coxin malliin iän ($18 < 75, \geq 75$) ja sytogenetiikan (keskisuuri riski, korkea riski) mukaan stratifioituina satunnaistamishetkellä määriteltynä; p-arvo perustuu log-rank-testiin samoilla tekijöillä stratifioituina.

^dCR + CRi MRD -vasteen prosenttien määritelmänä on niiden potilaiden prosenttimäärä, jotka saavuttivat CR:n tai CRi:n ja joiden MRD-vaste oli $< 10^{-3}$ blastia luuytimessä tavanomaisella keskitettyllä monivärisellä virtausytometriatutkimuksella määritettynä.

^eKaplan–Meierin estimaatti.

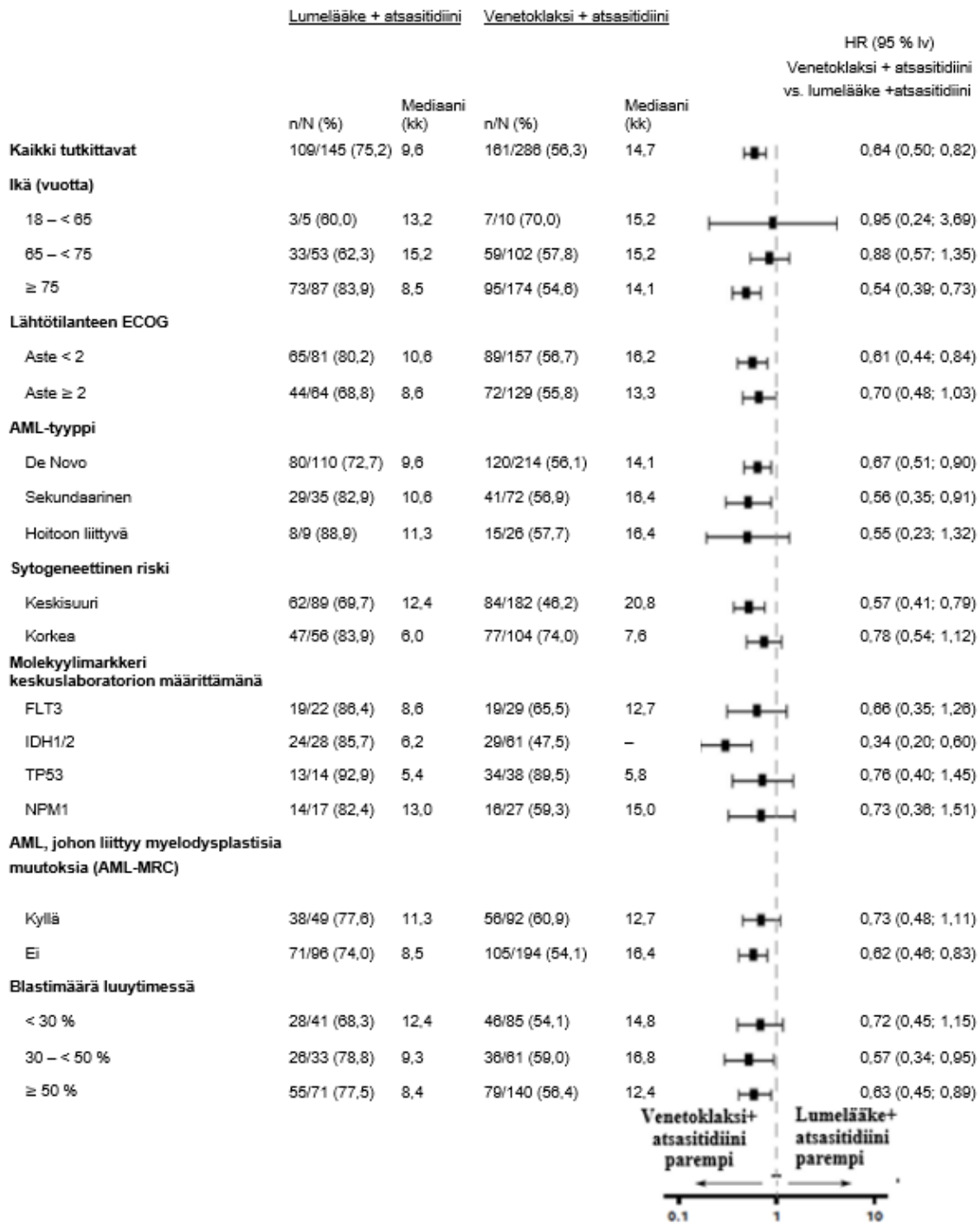
Potilailla, joilla oli *FLT3*-mutaatio, CR + CRi -osuudet olivat 72 % (21/29; [95 % lv 53; 87]) venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä ja 36 % (8/22; [95 % lv 17; 59]) lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä ($p = 0,021$).

Potilailla, joilla oli *IDH1/IDH2*-mutaatioita, CR + CRi -osuudet olivat 75 % (46/61; [95 % lv 63; 86]) venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä ja 11 % (3/28; [95 % lv 2; 28]) lumelääkkeen ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoryhmässä ($p < 0,001$).

Potilaista, jotka olivat lähtötilanteessa punasolusiiirroista riippuvaisia ja jotka saivat venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoa, 49 % (71/144) tuli verensiirroista riippumattomiksi. Potilaista, jotka olivat lähtötilanteessa trombosyyttisiiirroista riippuvaisia ja jotka saivat venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoa, 50 % (34/68) tuli verensiirroista riippumattomiksi.

Mediaaniaika ensimmäiseen CR- tai CRi-vasteeseen oli 1,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,6–9,9 kuukautta) venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoitoa saaneilla. Mediaaniaika parhaaseen CR- tai CRi-vasteeseen oli 2,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,6–24,5 kuukautta).

Kuva 6: Kokonaiselossaolon metsikkökuvio alaryhmittäin VIALE-A-tutkimuksesta



– = ei saavutettu.

Ennalta määritetty sekundaarinen päätetapahtuma OS *IDH1/2*-mutaatioalaryhmässä, $p < 0,0001$ (stratifoimaton log-rank-testi).

Stratifoimaton riskisuhde (HR) esitetään X-akselilla logaritmista asteikkoa käyttäen.

Venetoklaksi yhdessä atsasitidiinin tai desitabiinin kanssa potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu AML – M14-358-tutkimus

M14-358-tutkimus oli satunnaistamaton, faasin 1/2 kliininen tutkimus, jossa tutkittiin venetoklaksia yhdessä atsasitidiinin ($n = 84$) tai desitabiinin ($n = 31$) kanssa potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu

AML ja joille intensiivinen solunsalpaajahoito ei sopinut. Potilaat saivat venetoklaksia päivittäisen titrauksen kautta lopullisen annoksen 400 mg kerran vuorokaudessa. Atsatisidiiniä annettiin M14-358-tutkimuksessa samalla tavoin kuin satunnaistetussa VIALE-A-tutkimuksessa. Desitabiinia annettiin 20 mg/m² laskimoon kunkin 28 päivän hoitajakson päivinä 1–5 hoitajakson 1 päivästä 1 alkaen.

Seurannan mediaani oli 40,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–42,7 kuukautta) venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoryhmässä.

Venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 72 vuotta (vaihteluväli: 65–86 vuotta), 87 % oli valkoihoisia, 48 % oli miehiä ja 87 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. CR + CRi -vasteen saavutti 74 % (95 % lv 55; 88)

Iäkkäät potilaat

194 potilaasta, joilla oli aiemmin hoidettu KLL ja jotka saivat venetoklaksia yhdessä rituksimabin kanssa, 50 % oli täyttänyt 65 vuotta.

M13-982-tutkimuksen tehoarvioinnin 107 potilaasta 57 % oli täyttänyt 65 vuotta.

M14-032-tutkimuksen tehoarvioinnin 127 potilaasta 58 % oli täyttänyt 65 vuotta.

Kolmessa avoimessa monoterapiatutkimuksessa arvioitiin turvallisuutta 352 potilaalla, joista 57 % oli täyttänyt 65 vuotta.

Niistä 283:sta äskettäin diagnosoidusta AML-potilaasta, joita hoidettiin kliinisessä VIALE-A-tutkimuksessa (venetoklaksin ja atsatisidiinin yhdistelmähoitoryhmä), 96 % oli \geq 65-vuotiaita ja 60 % oli \geq 75-vuotiaita.

Niistä 31:stä potilaasta, jotka saivat venetoklaksin ja desitabiinin yhdistelmähoitoa kliinisessä M14-358-tutkimuksessa, 100 % oli \geq 65-vuotiaita ja 26 % oli \geq 75-vuotiaita.

Turvallisuudessa ja tehossa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäämpien ja nuorempien potilaiden välillä yhdistelmähoitotutkimuksissa eikä monoterapiatutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Venclyxto-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien KLL:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Venclyxto-valmisteen käytöstä AML:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun venetoklaksia annettiin toistuvasti suun kautta, maksimipitoisuudet plasmassa saavutettiin 5-8 tunnin kuluttua annoksesta. Venetoklaksin vakaan tilan AUC suureni suhteessa annokseen 150-800 mg:n annosalueella. Kun 400 mg venetoklaksia otettiin kerran vuorokaudessa vähärasvaisen aterian yhteydessä, venetoklaksin vakaan tilan C_{max}-arvon keskiarvo (\pm keskihajonta) oli 2,1 \pm 1,1 mikrogramma/ml ja AUC₂₄-arvon keskiarvo (\pm keskihajonta) oli 32,8 \pm 16,9 mikrogramma•h/ml.

Ruoan vaikutus

Venetoklaksin anto vähärasvaisen aterian kanssa suurensi venetoklaksialtistusta noin 3,4-kertaiseksi ja sen anto runsasrasvaisen aterian kanssa taas 5,1–5,3-kertaiseksi verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. On suositeltavaa ottaa venetoklaksi aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Venetoklaksi sitoutuu laajalti ihmisen plasman proteiineihin, ja sitoutumattoman lääkkeen fraktio plasmassa on < 0,01, kun lääkepitoisuus on 1–30 mikromol/l (0,87-26 mikrogramma/ml). Veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhteen keskiarvo oli 0,57. Venetoklaksin näennäisen jakautumistilavuuden ($V_{d_{ss}}/F$) populaatioestimaatti oli potilailla 256-321 l.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että venetoklaksi metaboloituu lähinnä sytokromi P450 -entsyymi CYP3A4:n kautta. Tärkeäksi plasmassa esiintyväksi metaboliitiksi todettiin M27, jonka BCL-2-toimintaa estävä vaikutus on vähintään 58-kertaisesti venetoklaksin vastaavaa vaikutusta pienempi *in vitro*.

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset

CYP:n ja UGT:n substraattien samanaikainen käyttö

In vitro -tutkimukset viittasivat siihen, että kliinisesti merkittävät venetoklaksipitoisuudet eivät estä eivätkä indusoi CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C19-, CYP2D6- eivätkä CYP3A4-toimintaa. Venetoklaksi on heikko CYP2C8:n, CYP2C9:n ja UGT1A1:n estäjä *in vitro*, mutta sen ei uskota estävän niiden toimintaa kliinisesti merkittävästi. Venetoklaksi ei estä UGT1A4-, UGT1A6-, UGT1A9- eikä UGT2B7-toimintaa.

Kuljettajaproteiinien substraattien/estäjien samanaikainen käyttö

Venetoklaksi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti, P-gp:n ja BCRP:n estäjä ja heikko OATP1B1:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Kliinisesti merkittävät venetoklaksipitoisuudet eivät oletettavasti estä OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- eivätkä MATE2K-toimintaa.

Eliminaatio

Venetoklaksin terminaalivaiheen eliminaation puoliintumisajan populaatioestimaatti oli noin 26 tuntia. Venetoklaksin kertyminen on minimaalista ja sen kumuloitumissuhde on 1,30–1,44. Kun terveille henkilöille annettiin suun kautta 200 mg kerta-annos radioaktiivisesti leimattua [¹⁴C]-venetoklaksia, > 99,9 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja < 0,1 % annoksesta erittyi virtsaan 9 päivän kuluessa. 20,8 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi muuttumattomana venetoklaksina ulosteeseen. Venetoklaksin farmakokinetiikka ei muutu ajan mittaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä, johon osallistui 321 lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa henkilöä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 , mutta < 90 ml/min), 219 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 , mutta < 60 ml/min), 5 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 , mutta < 30 ml/min) ja 224 henkilöä, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min), venetoklaksialtistus oli lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samankaltainen kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Venetoklaksin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, eikä dialyysipotilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissa, johon osallistui 74 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa henkilöä, 7 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa ja 442 henkilöä, joiden maksan toiminta oli normaali, venetoklaksialtistus oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla samankaltainen kuin henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Lievä maksan vajaatoiminta määriteltiin tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli normaali ja ASAT-arvo (aspartaattiaminotransferaasi) > viitealueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini > 1,0 – 1,5 x ULN. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa määriteltiin tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli > 1,5 – 3,0 x ULN, ja vaikea maksan vajaatoiminta tilanteeksi, jossa kokonaisbilirubiini oli > 3,0 x ULN.

Maksan vajaatoimintaa selvittäneessä tutkimuksessa venetoklaksin C_{max} ja AUC 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli samankaltainen henkilöillä, joilla oli lievä (Child-Pugh A; n = 6) tai kohtalainen (Child-Pugh B; n = 6) maksan vajaatoiminta, verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Henkilöillä, joilla oli vaikea (Child-Pugh C; n = 5) maksan vajaatoiminta, keskimääräinen venetoklaksin C_{max} oli samankaltainen kuin henkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta, mutta venetoklaksin AUC_{inf} oli keskimäärin 2,7-kertainen (vaihteluväli: ei muutoksia - 5-kertainen) verrattuna venetoklaksin AUC_{inf}-arvoihin henkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Iän, sukupuolen, painon ja rodun vaikutus

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä, sukupuoli ja paino eivät vaikuta venetoklaksin puhdistumaan. Altistus on 67 % suurempi aasialaisilla tutkittavilla verrattuna ei-aasialaisiin tutkittaviin. Eron ei katsota olevan kliinisesti merkittävä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Venetoklaksin eläintutkimuksissa todettuja toksisuuksia olivat mm. lymfosyyttimäärien ja veren punasolujen massan annosriippuvainen väheneminen. Molemmat löydökset korjautuivat, kun venetoklaksin anto lopetettiin. Lymfosyyttiarvot korjautuivat 18 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Lääke vaikutti sekä B- että T-soluihin, mutta B-solumäärät vähenivät merkittävimmin.

Venetoklaksi aiheutti myös yksittäisten solujen nekroosia eri kudoksissa, mm. sappirakossa ja eksokriinisessa haimassa. Kudosten rakenteen häiriytymistä tai elinten toimintahäiriötä ei todettu. Löydökset olivat minimaalisia tai lieviä.

Kun venetoklaksia annettiin päivittäin koirille noin 3 kuukauden ajan, se aiheutti etenevää turkin värin muuttumista (turkin valkaistumista), joka johtui karvojen melaniinipigmentin häviämisestä.

Karsinogeenisuus/genotoksisuus

Venetoklaksi ja sen tärkein ihmisellä todettava metaboliitti M27 eivät olleet karsinogeenisia 6 kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä (Tg.rasH2), joille annettiin suun kautta enintään 400 mg/kg/vrk venetoklaksia, eivätkä tilanteessa, jossa M27-metaboliitin kerta-annostaso oli 250 mg/kg/vrk. Altistumarginaalit (AUC) verrattuna kliinisessä käytössä annoksella 400 mg/vrk saavutettavaan AUC-arvoon olivat venetoklaksin kohdalla noin 2-kertaiset ja M27-metaboliitin kohdalla 5,8-kertaiset.

Venetoklaksi ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa, *in vitro* -kromosomipoikkeavuuskokeessa eikä hiiren *in vivo* -mikrotumakokeessa. M27-metaboliitti ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyssä mutageenisuuskokeessa eikä kromosomipoikkeavuuskokeessa.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevilla tutkimuksilla uros- ja naarashiirillä ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Koirilla tehdyissä yleistä toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin kivistoksisuutta (itusolukatoa), kun altistus oli 0,5–18-kertainen verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla. Ilmiön korjautumista ei ole osoitettu.

Hiirillä tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa venetoklaksi lisäsi implantoituneiden alkioiden kuolemia ja pienensi sikiöiden painoa altistuksilla, jotka olivat 1,1-kertaisia verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla. M27-metaboliitilla, joka on tärkein ihmisellä todettava metaboliitti, oli yhteys implantoituneiden alkioiden kuolemiin ja resorptioihin, kun altistus oli noin 9-kertainen verrattuna ihmisen M27-altistuksen AUC-arvoon 400 mg:n venetoklaksiannoksia käytettäessä. Kaneilla venetoklaksi oli toksinen emolle mutta ei sikiölle, kun altistus oli 0,1-kertainen verrattuna ihmisen AUC-altistukseen 400 mg:n annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumstearyylifumaraatti
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumstearyylifumaraatti
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kopovidoni (K 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumstearyylifumaraatti
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii))

Kalvopäällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
2 vuotta.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
2 vuotta.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Venclyxto kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkauksiin, joissa on joko 1, 2 tai 4 kalvopäällysteistä tablettia.

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on joko 10 tai 14 tablettia (kahden tabletin läpipainopakkauksissa).

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on joko 5 tai 7 tablettia (yhden tabletin läpipainopakkauksissa).

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pahvipakkauksissa, joissa on 7 (yhden tabletin läpipainopakkauksissa) tai 14 tablettia (kahden tabletin läpipainopakkauksissa), tai monipakkauksessa, jossa on 112 tablettia (4 x 28 tablettia (neljän tabletin läpipainopakkauksissa)).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 joulukuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 elokuu 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Venclyxto-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on

- tiedottaa hematologeille tuumorilyysioireyhtymän riskistä, annostitrausaikataulun tarkan noudattamisen tärkeydestä ja tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoitointitoimenpiteistä, jotka kuvataan päivitetyssä Venclyxto-valmisteyhteenvedossa.
- tiedottaa hematologeille, että jokaiselle potilaalle on annettava potilaskortti, jossa luetellaan tuumorilyysioireyhtymän oireet ja niiden vaatimat toimet potilaalta (mm. hakeutuminen

välittömästi lääkäriin hoitoon, jos oireita ilmaantuu) ja annetaan toimintaohjeet potilaalle tuumorilyysioireyhtymän ehkäisyyn.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Venclyxto on markkinoilla, kaikki Venclyxto-valmistetta todennäköisesti määräävät, toimittavat tai käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/omaishoitajat saavat käyttöönsä seuraavanlaisen koulutuspaketin:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Lääkärin koulutusmateriaali:

- valmisteyhteenvedo
- potilaskortti.

• **Potilaskortti:**

- venetoklaksia määränneen lääkärin ja potilaan yhteystiedot
- ohjeet potilaalle tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseen
- luettelo tuumorilyysioireyhtymän oireista ja niiden vaatimista toimista potilaalle (mm. hakeutuminen välittömästi lääkäriin hoitoon, jos oireita ilmaantuu)
- ohjeistus, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukana ja että kortti on näytettävä kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille (esim. päivystyshenkilökunnalle)
- tieto potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että venetoklaksihoitoon liittyy tuumorilyysioireyhtymän riski.

Potilaan tietopaketti:

- pakkausseloste.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (5 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

venclyxto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 10 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (5 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

5 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 50 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg tabletit
venetoklaksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS (7 päivän pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi **aamuisin** aterian ja veden kera. Juo 1,5–2 litraa vettä päivässä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS – Monipakkaus (mukana blue box -tekstit)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 112 (4 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS – monipakkaus (ei blue box –tekstejä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
Kuuluu monipakkaukseen; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota annoksesi samaan aikaan joka päivä aterian ja veden kera.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä. On tärkeää noudattaa kaikkia pakkausselosteen kohdassa ”miten Venclyxto otetaan” kuvattavia ohjeita.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1138/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

venclyxto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
venetoklaksi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Venclyxto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta
3. Miten Venclyxto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Venclyxto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Venclyxto on ja mihin sitä käytetään

Mitä Venclyxto on

Venclyxto on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on venetoklaksi. Se kuuluu BCL-2:n estäjien lääkeryhmään.

Mihin Venclyxtoa käytetään

Venclyxtoa käytetään

- kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuisten hoitoon. Venclyxtoa voidaan antaa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa tai ainoana lääkkeenä.
- akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien aikuisten hoitoon. Venclyxtoa annetaan yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

KLL on imusoluihin (tiettyihin veren valkosoluihin) ja imusolmukkeisiin vaikuttava syöpätyyppi. KLL-potilaiden imusolut lisääntyvät liian nopeasti ja elävät liian pitkään, jolloin niitä kertyy liian paljon vereen.

AML on luuytimen myelooisiin valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi. AML-potilaiden myelooisten solujen esiasteet lisääntyvät ja kasvavat hyvin nopeasti luuytimessä ja veressä, jolloin niitä kertyy liian paljon eikä veressä ole tarpeeksi punasoluja.

Venclyxton vaikutustapa

Venclyxto vaikuttaa estämällä BCL-2-valkuaisaineen toimintaa elimistössä. Tämän valkuaisaineen määrä on suuri joissakin syöpäsoluissa ja auttaa syöpäsoluja pysymään elossa. Sen toiminnan estäminen auttaa tuhoamaan syöpäsoluja ja pienentämään niiden määrää sekä hidastaa taudin pahenemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta

Älä ota Venclyxto-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle eli venetoklaksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on KLL ja käytät jotakin alla lueteltavista lääkkeistä hoidon alussa tai annoksen vähittäisen suurentamisvaiheen aikana (annoksen suurentamisvaihe kestää yleensä 5 viikkoa). Vakavat ja henkeä uhkaavat seuraukset ovat mahdollisia, jos Venclyxtoa otetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:
 - itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli sieni-infektioiden hoitoon
 - klaritromysiini bakteeri-infektioiden hoitoon
 - ritonaviiri HIV-infektion hoitoon.

Kun Venclyxto-annos on suurennettu täyden vakioannoksen tasolle, tarkista hoitavalta lääkäriltä, voitko aloittaa uudelleen näiden lääkkeiden käytön.

- jos käytät mäkikuismarohdosvalmistetta, jota käytetään masennuksen hoitoon. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen Venclyxto-valmisteen käyttöä.

On tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle kaikista käyttämistäsi lääkkeistä. Mainitse kaikki reseptilääkkeet, itsehoitolääkkeet, vitamiinit ja luontaistuotteet. Lääkäri saattaa tauottaa jotkin lääkityksesi Venclyxto-hoidon alkuvaiheen ja sen ensimmäisten päivien tai viikkojen ajaksi, jolloin lääkeannoksesi suurennetaan täyden ylläpitoannoksen tasolle.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Venclyxto-valmistetta:

- jos sinulla on munuaisvaivoja, sillä tietyn haittavaikutuksen, ns. tuumorilyysioireyhtymän, riski saattaa suurentua
- jos sinulla on maksavaivoja, sillä tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä. Lääkärisi voi joutua pienentämään Venclyxto-annostasi.
- jos epäilet, että sinulla on infektio, tai jos sinulla on ollut pitkäkestoinen tai toistuva infektio
- jos sinut on tarkoitettu rokottamaan.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Syöpäsolujen nopea hajoaminen hoidon aikana voi aiheuttaa joillekuille tiettyjen veren suolapitoisuuksien (esim. kalium- ja virtsahappopitoisuuksien) poikkeavuuksia. Tämä voi johtaa munuaistoiminnan muutoksiin, sykkeen poikkeavuuksiin tai kouristuskohtauksiin. Tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi. Se voi kehittyä Venclyxto-hoidon ensimmäisten päivien tai viikkojen aikana, kun annostasi suurennetaan.

Jos sinulla on KLL

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja teettää verikokeita tuumorilyysioireyhtymän varalta.

Ennen Venclyxto-hoidon aloittamista lääkäri antaa sinulle myös lääkkeitä, jotka estävät virtsahapon kertymistä elimistöön.

Runsas veden juominen eli vähintään 1,5–2 litran vesimäärän juominen päivässä auttaa elimistöä poistamaan syöpäsolujen hajoamistuotteet virtsaan ja voi pienentää tuumorilyysioireyhtymän riskiä (ks. kohta 3).

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on mitä tahansa tuumorilyysioireyhtymän oireita. Ne luetellaan kohdassa 4.

Jos kuulut tuumorilyysioireyhtymän riskiryhmään, sinut saatetaan ottaa sairaalahoitoon, jotta sinulle voidaan tarvittaessa antaa nesteitä laskimoon, verikokeita pystytään tekemään tiheämmin ja haittavaikutuksia pystytään seuraamaan. Näin tarkistetaan, voitko jatkaa turvallisesti tämän lääkkeen käyttöä.

Jos sinulla on AML

Sinut saatetaan ottaa sairaalahoitoon. Lääkäri tai sairaanhoitaja varmistaa, että saat tarpeeksi vettä/nesteitä, antaa lääkkeitä, jotka estävät virtsahapon kertymisen elimistöön, ja ottaa verikokeita ennen Venclyxto-hoidon aloittamista, annosta suurennettaessa ja kun täysi annos on saavutettu.

Lapset ja nuoret

Venclyxtoa ei pidä antaa lapsille eikä nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Venclyxto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat suurentaa tai pienentää veren venetoklaksipitoisuuksia:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet – flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli
- bakteri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit – siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, nafsilliini tai rifampisiini
- kouristuskohotausten ehkäisyyn tai epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet – karbamatsepiini, fenytoini
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet – efavirensi, etraviriini, ritonaviiri
- verenpainelääkkeet tai rasisurintakivun lääkkeet – diltiatseemi, verapamiili
- veren kolesterolipitoisuuksia pienentävät lääkkeet – kolestyramiini, kolestipoli, kolesevelaami
- keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon käytettävä bosentaani
- unihäiriön (narkolepsia) hoitoon käytettävä modafiniili
- mäkikuisma (rohdosvalmiste).

Lääkäri saattaa muuttaa Venclyxto-annostasi.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä Venclyxto voi vaikuttaa niiden tehoon:

- veritulppien estolääkkeet varfariini ja dabigatraani
- sydänlääke digoksiini
- syöpälääke everolimuusi
- elinsiirteen hyljintää ehkäisevä sirolimuusi
- veren kolesterolipitoisuuksia pienentävät statiinit.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita ja ravintolisiä. Venclyxto saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Venclyxton tehoon.

Venclyxto ruuan ja juoman kanssa

Älä nauti greippituotteita, pomeranssia (käytetään usein marmelaadeissa) tai karambolaa Venclyxton käytön aikana. Älä syö näitä hedelmiä, älä juo niiden mehua äläkä käytä niitä sisältäviä ravintolisiä. Ne saattavat suurentaa veren venetoklaksipitoisuuksia.

Raskaus

- Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Venclyxtoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Venetoklaksin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole tietoa.

Ehkäisy

- Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan Venclyxto-hoidon päättymisen jälkeen raskauden välttämiseksi. Jos käytät ehkäisytabletteja tai muuta hormonaalista ehkäisyä, sinun on käytettävä myös estemenetelmää (esim. kondomia), sillä Venclyxto voi vaikuttaa ehkäisytablettien tai muun hormonaalisen ehkäisyn tehoon.
- Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittyykö Venclyxton vaikuttava aine rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten perusteella Venclyxto saattaa aiheuttaa miehille hedelmättömyyttä (siittiöiden niukkuutta tai puuttumista). Tämä voi vaikuttaa kykyysi siittää lapsia. Kysy hoitavalta lääkäriltä neuvoa siittiöiden tallettamisesta ennen Venclyxto-hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Venclyxto-lääkkeen ottamisen jälkeen voi esiintyä väsymystä tai huimausta. Se voi vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja tai koneita. Jos väsymystä tai huimausta esiintyy, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita.

Venclyxto sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Venclyxto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Annostus

Jos sinulla on KLL

Hoidon aluksi otat pientä Venclyxto-annosta 1 viikon ajan. Seuraavien 4 viikon aikana lääkäri suurentaa annosta vähitellen täyteen vakioannokseen. Ensimmäisten 4 viikon aikana saat uuden lääkepakkauksen joka viikko.

- Aloitusannos on 20 mg (kaksi 10 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 50 milligrammaan (yksi 50 mg tabletti) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 100 milligrammaan (yksi 100 mg tabletti) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 200 milligrammaan (kaksi 100 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
- Annosta suurennetaan 400 milligrammaan (neljä 100 mg tablettia) kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.
 - Jos saat Venclyxtoa ainoana lääkkeenä, 400 milligramman vuorokausiannos on vakioannos, ja sen käyttöä jatketaan niin pitkään kuin se on tarpeen.

- Jos saat Venclyxtoa yhdessä rituksimabin kanssa, käytät 400 milligramman vuorokausiannosta 24 kuukauden ajan.
- Jos saat Venclyxtoa yhdessä obinututumabin kanssa, käytät 400 milligramman vuorokausiannosta noin 10 kuukauden ajan.

Annosta on ehkä muutettava haittavaikutusten vuoksi. Lääkäri kertoo, mikä annos sopii sinulle.

Jos sinulla on AML

Hoidon aluksi otat pienempää Venclyxto-annosta. Ensimmäisten 3 päivän aikana lääkäri suurentaa annosta vähitellen. 3 päivän jälkeen otat täyden vakioannoksen. Annos (tabletit) otetaan kerran päivässä.

Annokset on lueteltu alla olevassa taulukossa

| Päivä | Päivittäinen Venclyxto-annos |
|------------------|---------------------------------|
| 1 | 100 mg (yksi 100 mg tabletti) |
| 2 | 200 mg (kaksi 100 mg tablettia) |
| 3 ja sen jälkeen | 400 mg (neljä 100 mg tablettia) |

Lääkäri antaa sinulle Venclyxtoa yhdessä toisen lääkkeen kanssa (atsasitidiini tai desitabiini). Jatkat Venclyxton ottamista täydellä annoksella, kunnes joko AML pahenee tai et voi enää ottaa Venclyxtoa, koska se aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Miten Venclyxto otetaan

- Tabletit otetaan kerran päivässä aterian kanssa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Nielaise tabletit kokonaisina vesilasillisen kera.
- Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa.
- Ensimmäisten päivien tai viikkojen aikana, kun annostasi suurennetaan, tabletit tulee ottaa aamuisin, sillä se helpottaa verikoetulosten seuranta tarvittaessa.

Jos oksennat Venclyxton ottamisen jälkeen, älä ota samana päivänä uutta annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Jos sinun on vaikea ottaa tämä lääke, kerro asiasta lääkärille.

Juo runsaasti vettä

Jos sinulla on KLL

On hyvin tärkeää juoda runsaasti vettä Venclyxto-hoidon ensimmäisten 5 viikon ajan. Se auttaa elimistöä poistamaan syöpäsolujen hajoamistuotteita verestä virtsaan.

Ryhdy juomaan ainakin 1,5–2 litraa vettä vuorokaudessa kaksi päivää ennen Venclyxto-hoidon aloittamista. Tähän määrään voi kuulua myös alkoholittomia ja kofeiinittomia juomia. Greippi-, pomeranssi- ja karambolamehuja ei kuitenkaan saa juoda. Juo edelleen ainakin 1,5–2 litraa vettä vuorokaudessa Venclyxto-hoidon aloituspäivänä. Juo sama määrä vettä (vähintään 1,5–2 litraa vuorokaudessa) kahden päivän ajan ennen annoksen suurentamista ja annoksen suurentamispäivänä.

Jos lääkäri katsoo, että kuulut tuumorilyysioireyhtymän riskiryhmään, sinut saatetaan ottaa sairaalahoitoon. Sairaalassa sinulle voidaan tarvittaessa antaa nesteitä laskimoon, verikokeita pystytään tekemään useammin ja haittavaikutuksia pystytään seuraamaan. Näin tarkistetaan, voitko jatkaa turvallisesti tämän lääkkeen käyttöä.

Jos sinulla on AML

On hyvin tärkeää juoda runsaasti vettä, kun otat Venclyxtoa, etenkin silloin, kun aloitat hoidon ja kun annosta suurennetaan. Veden juominen auttaa elimistöä poistamaan syöpäsolujen hajoamistuotteita verestä virtsaan. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tarvittaessa nesteitä laskimoon, jos olet sairaalassa, varmistaakseen nesteiden saannin.

Jos otat enemmän Venclxyto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Venclxytoa kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan tai mene heti sairaalaan. Ota tabletit ja tämä seloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Venclxyto-valmistetta

- Jos annoksen tavanomaisesta ottoajankohdasta on alle 8 tuntia, ota annos mahdollisimman pian.
- Jos annoksen tavanomaisesta ottoajankohdasta on yli 8 tuntia, jätä kyseisen päivän lääkeannos ottamatta. Ota lääke taas seuraavana päivänä normaalin aikataulun mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma.

Älä lopeta Venclxyto-valmisteen käyttöä

Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehoita sinua tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Tuumorilyysioireyhtymä (yleinen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Lopeta Venclxyton ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa tuumorilyysioireyhtymän oireista:

- kuume tai vilunväristykset
- pahoinvointi tai oksentelu
- sekavuus
- hengenahdistus
- sydämen rytmihäiriöt
- virtsan tummuus tai sameus
- epätavallisen voimakas väsymys
- lihaskipu tai epämukava tunne nivelissä
- kouristelu tai kouristuskohtaukset
- vatskipu ja vatsan pullotus.

Alhainen veren valkosolumäärä (neutropenia) ja infektiot (hyvin yleinen – voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

Lääkäri seuraa verisolujen määrää Venclxyto-hoidon aikana. Alhainen veren valkosolumäärä voi suurentaa infektioriskiä. Oireena voi olla kuume, vilunväristykset, heikotus tai sekavuus, yskä, kipu tai kirvely virtsatessa. Jotkin infektiot, kuten keuhkokuume tai verenmyrkytys (sepsis), voivat olla vakavia ja johtaa kuolemaan. Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos sinulla on infektion merkkejä tämän lääkkeen käytön aikana.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Jos sinulla on KLL

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä)

- keuhkokuume
- ylähengitystieinfektio – merkkejä ovat mm. nuha, kurkkukipu tai yskä
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- ummetus
- väsymys.

Verikokeissa voidaan todeta myös seuraavia:

- alhainen veren punasolumäärä
- alhainen imusolujen (eräiden veren valkosolujen) määrä
- suurentunut kaliumpitoisuus
- elimistön fosfaattipitoisuuden (tietyn elektrolyytti- eli suolapitoisuuden) suureneminen
- pienentynyt kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä)

- vaikea verenmyrkytys (sepsis)
- virtsatietulehdus
- alhainen veren valkosolumäärä ja tähän liittyvä kuume (kuumeinen neutropenia).

Verikokeissa voidaan todeta myös seuraavia:

- suurentunut kreatiniinipitoisuus
- suurentunut virtsa-ainepitoisuus.

Jos sinulla on AML

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä)

- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli
- suun haavaumat
- väsymys tai heikotus
- keuhko- tai veritulehdus
- ruokahalun heikkeneminen
- nivelkipu
- huimaus tai pyörtyminen
- päänsärky
- hengenahdistus
- verenvuoto
- alhainen verenpaine
- virtsatietulehdus
- painon lasku
- vatsakipu.

Verikokeissa voidaan todeta myös seuraavia:

- alhainen verihitalemäärä (trombosytopenia)
- alhainen veren valkosolumäärä ja tähän liittyvä kuume (kuumeinen neutropenia)
- alhainen veren punasolumäärä (anemia)
- suurentunut kokonaisbilirubiinipitoisuus
- alhainen kaliumpitoisuus veressä.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä)

- sappikivet tai sappirakkotulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselostessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Venclyxto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Venclyxto sisältää

Vaikuttava aine on venetoklaksi.

- Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg venetoklaksia.
- Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg venetoklaksia.
- Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg venetoklaksia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: kopovidoni (K 28), polysorbaatti 80 (E433), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341 (ii)), natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

- Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).
- Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).
- Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b).

Venclyxton kuvaus ja pakkauskoost

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 10.

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on beige, pitkänomainen tabletti, jonka pituus on 14 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 50.

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankeltainen, pitkänomainen tabletti, jonka pituus on 17,2 mm ja jonka toisella puolella on merkintä V ja toisella puolella merkintä 100.

Venclyxto-tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu pahvipakkauksiin seuraavasti:

Venclyxto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 10 tablettia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)
- 14 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)

Venclyxto 50 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 5 tablettia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)
- 7 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)

Venclyxto 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:

- 7 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 1 tabletti)
- 14 tablettia (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 2 tablettia)

- 112 (4 x 28) tablettia (4 pakkausta, joissa 7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 4 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> ja Fimean verkkosivulla <http://www.fimea.fi>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.