VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg venetoklaks.

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg venetoklaks.

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Venclyxto 10 mg filmdrasjert tablett
Lys gul, rund, bikonveks tablett, 6 mm i diameter, preget med V på den ene siden og 10 på den andre.

Venclyxto 50 mg filmdrasjert tablett
Beige, avlang, bikonveks tablett, 14 mm lang, 8 mm bred, preget med V på den ene siden og 50 på den andre.

Venclyxto 100 mg filmdrasjert tablett
Lys gul, avlang, bikonveks tablett, 17,2 mm lang, 9,5 mm bred, preget med V på den ene siden og 100 på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Venclyxto i kombinasjon med obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 5.1).

Venclyxto i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

Venclyxto som monoterapi er indisert til behandling av KLL:
- med 17p-delesjon eller *TP53*-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med en hemmer av B-cellereseptor-signalveien er ansett som uegnet eller har sviktet, eller
- i fravær av 17p-delesjon eller *TP53*-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med både kjemoimmunterapi og en hemmer av B-cellereseptor-signalveien har sviktet.

Venclyxto i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) er indisert til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med venetoklaks bør startes opp og overvåkes av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft. Pasienter behandlet med venetoklaks kan utvikle tumorlysesyndrom (TLS). Informasjonen som er beskrevet i dette avsnittet, inkludert risikovurdering, profylaktiske tiltak, dosetitreringsplan, laboratorieovervåking og legemiddelinteraksjoner bør følges for å forhindre og redusere risikoen for tumorlysesyndrom.

Dosering

Kronisk lymfatisk leukemi

Dosetitreringsplan

Startdosen er 20 mg venetoklaks én gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg, som vist i tabell 1.

Tabell 1: Plan for doseøkning hos pasienter med KLL

Uke	Daglig dose med venetoklaks
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Dosetitreringsplanen på 5 uker er laget for å gradvis redusere tumormasse (fjerne svulst) og redusere risikoen for tumorlysesyndrom.

Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab

Venetoklaks gis i totalt 12 sykluser, hver syklus bestående av 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab etterfulgt av 6 sykluser med venetoklaks som monoterapi.

Administrer 100 mg obinutuzumab i syklus 1, dag 1, etterfulgt av 900 mg som kan administreres på dag 1 eller dag 2. Administrer 1000 mg på dag 8 og 15 av syklus 1, og på dag 1 av hver påfølgende 28-dagers syklus, i totalt 6 sykluser.

Den 5-uker lange dosetitreringsplanen for venetoklaks (se tabell 1) startes ved syklus 1, dag 22, og fortsetter gjennom syklus 2, dag 28.

Etter å ha fullført dosetitreringsplanen er den anbefalte dosen med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3, dag 1, med obinutuzumab og inntil siste dag av syklus 12.

Post-titreringsdose for venetoklaks i kombinasjon med rituksimab

Den anbefalte dosen av venetoklaks med rituksimab er 400 mg én gang daglig (se pkt. 5.1 for detaljer angående kombinasjonsbehandlingen).

Administrer rituksimab etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen og har fått den anbefalte daglige dosen på 400 mg venetoklaks i 7 dager.

Venetoklaks tas i 24 måneder fra syklus 1, dag 1, med rituksimab (se pkt. 5.1).

Post-titreringsdose for venetoklaks som monoterapi

Den anbefalte dosen med venetoklaks er 400 mg én gang daglig. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres av pasienten.

Akutt myelogen leukemi

Anbefalt doseringsplan for venetoklaks (inkludert dosetitrering) er vist i tabell 2.

Tabell 2: Plan for doseøkning for pasienter med AML

Dag	Daglig dose med venetoklaks
1	100 mg
2	200 mg
3 og videre	400 mg

Azacitidin administreres intravenøst eller subkutant med en dose på 75 mg/m^2 av kroppsoverflaten (Body Surface Area, BSA) på dag 1-7 i hver 28-dagers syklus fra syklus 1, dag 1.

Decitabin administreres intravenøst med en dose på 20 mg/m^2 av BSA på dag 1-5 i hver 28-dagers syklus fra syklus 1, dag 1.

Dosering med venetoklaks kan avbrytes ved behov for håndtering av hematologisk toksisitet og gjenoppretting av blodcelletall (se tabell 6).

Behandling med venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet observeres.

Forebygging av tumorlysesyndrom

Pasienter som behandles med venetoklaks kan utvikle tumorlysesyndrom. Se relevant avsnitt under for spesifikk informasjon vedrørende håndtering ut ifra sykdomsindikasjon.

Kronisk lymfatisk leukemi

Venetoklaks kan føre til rask reduksjon av tumor og utgjør derfor en risiko for tumorlysesyndrom de første 5 ukene av dosetitreringsfasen hos alle pasienter med KLL, uavhengig av tumormasse og andre pasientkarakteristikker. Endringer i elektrolytter som er forenlig med tumorlysesyndrom som krever rask behandling kan oppstå så tidlig som 6 til 8 timer etter den første dosen med venetoklaks, og ved hver doseøkning. Før første dose av venetoklaks, skal pasientspesifikke faktorer for nivå av risiko for tumorlysesyndrom vurderes, og pasientene gis profylaktisk behandling i form av hydrering og midler mot hyperurikemi for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom.

Risikoen for tumorlysesyndrom er i sin helhet basert på flere faktorer, inkludert komorbiditeter, spesielt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] < 80 ml/min) og tumormasse. Splenomegali kan bidra til den samlede risikoen for tumorlysesyndrom. Risikoen kan avta når tumormassen reduseres ved behandling med venetoklaks (se pkt. 4.4).

Før oppstart av venetoklaks må det gjennomføres en vurdering av tumormasse, inkludert radiografisk vurdering (f.eks. CT-skanning), hos alle pasienter. Blodkjemi (kalium, urinsyre, fosfor, kalsium og kreatinin) bør undersøkes og allerede eksisterende avvik korrigeres.

Tabell 3 nedenfor beskriver anbefalt profylakse mot tumorlysesyndrom og overvåking under behandling med venetoklaks basert på bestemmelse av tumormasse fra kliniske studiedata (se pkt.

4.4). I tillegg må alle komorbiditeter hos pasienten vurderes for risikotilpasset profylakse og overvåking, enten poliklinisk eller på sykehus.

Tabell 3: Anbefalt profylakse mot tumorlysesyndrom basert på tumormasse hos pasienter med KLL

Tumormasse		**Profylakse**		**Overvåking av blodkjemi[c,d]**
		Hydrering[a]	Midler mot hyperurikemi[b]	Sted og hyppighet av vurderinger
Lav	Alle LN < 5 cm OG ALC < 25 x 10^9/l	Oralt (1,5-2 l)	Allopurinol	Poliklinisk • For første dose på 20 mg og 50 mg: Før dosering, etter 6 til 8 timer, etter 24 timer • For påfølgende doseøkninger: Før dosering
Medium	Enhver LN 5 cm til < 10 cm ELLER ALC ≥ 25 x 10^9/l	Oralt (1,5-2 l) og vurder i tillegg intravenøst	Allopurinol	Poliklinisk • For første dose på 20 mg og 50 mg: Før dosering, etter 6 til 8 timer, etter 24 timer • For påfølgende doseøkninger: Før dosering • For første dose på 20 mg og 50 mg: Vurder sykehusinnleggelse for pasienter med CrCl < 80 ml/min. Se nedenfor for overvåking på sykehus
Høy	Enhver LN ≥ 10 cm ELLER ALC ≥ 25 x 10^9/l OG enhver LN ≥ 5 cm	Oralt (1,5-2 l) og intravenøst (150-200 ml/t etter toleranse)	Allopurinol. Vurder rasburikase hvis urinsyre er forhøyet ved baseline	På sykehus • For første dose på 20 mg og 50 mg: Før dosering, etter 4, 8, 12 og 24 timer Poliklinisk • For påfølgende doseøkninger: Før dosering, etter 6 til 8 timer, etter 24 timer

ALC = absolutt lymfocyttall, CrCl = kreatininclearance, LN = lymfeknute.
[a] Instruer pasientene til å drikke vann daglig med start to dager før og gjennom hele dosetitreringsfasen, spesielt før og på dagene med dosering ved oppstart og hver påfølgende doseøkning. Administrer hydrering intravenøst for alle pasienter som ikke tolererer hydrering oralt.
[b] Start allopurinol eller xantinoksidasehemmer to til tre dager før oppstart av venetoklaks.
[c] Undersøk blodkjemi (kalium, urinsyre, fosfor, kalsium og kreatinin), analyser i sanntid.
[d] Ved påfølgende doseøkninger, overvåk blodkjemi ved 6 til 8 timer og 24 timer etter dosering for pasienter som fortsatt har en risiko for tumorlysesyndrom.

Dosejusteringer ved tumorlysesyndrom og andre toksisiteter

Kronisk lymfatisk leukemi

Doseavbrudd og/eller dosereduksjon ved toksisitet kan være nødvendig. Se tabell 4 og tabell 5 for anbefalte doseendringer ved toksisiteter relatert til venetoklaks.

Tabell 4: Anbefalte dosejusteringer av venetoklaks ved toksisiteter[a] i KLL

Toksisitet	**Hendelse**	**Tiltak**
Tumorlysesyndrom		
Endringer i blodkjemi eller symptomer som tyder på tumorlysesyndrom	Ved enhver hendelse	Hold tilbake neste dags dose. Hvis avviket er korrigert innen 24 til 48 timer etter siste dose, gjenoppta behandling med samme dose.
		Ved enhver endring i blodkjemi som trenger mer enn 48 timer for korrigering, gjenoppta behandling med en redusert dose (se tabell 5).
		Ved ethvert tilfelle av klinisk TLS[b] gjenopptas behandlingen ved korrigert avvik med en redusert dose (se tabell 5).
Ikke-hematologisk toksisitet		
Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet	Ved første hendelse	Avbryt venetoklaks. Ved bedring av toksisitet til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med venetoklaks gjenopptas med samme dose. Ingen dosejustering er nødvendig.
	Ved andre og påfølgende hendelser	Avbryt venetoklaks. Følg retningslinjene for dosereduksjon i tabell 5 når behandling med venetoklaks gjenopptas etter bedring. En større dosereduksjon kan foretas etter legens skjønn.
Hematologisk toksisitet		
Nøytropeni grad 3 med infeksjon eller feber, eller hematologisk toksisitet grad 4 (unntatt lymfopeni)	Ved første hendelse	Avbryt venetoklaks. For å redusere risikoen for infeksjon forbundet med nøytropeni, kan granulocytt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) administreres med venetoklaks hvis det er klinisk indisert. Ved bedring av toksisiteten til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med venetoklaks gjenopptas med samme dose.
	Ved andre og påfølgende hendelser	Avbryt venetoklaks. Vurder å bruke G-CSF som klinisk indisert. Følg retningslinjene for dosereduksjon i tabell 5 når behandling med venetoklaks gjenopptas etter bedring. En større dosereduksjon kan foretas etter legens skjønn.

For pasienter som trenger å redusere dosen til under 100 mg i mer enn 2 uker bør seponering av venetoklaks vurderes.
[a]Bivirkninger ble gradert ved bruk av NCI CTCAE versjon 4.0.
[b]Klinisk TLS ble definert som avvik i laboratorieverdier forenlig med TLS sammen med kliniske konsekvenser som akutt nyresvikt, hjertearytmier eller krampeanfall og/eller plutselig død (se pkt. 4.8).

Tabell 5: Dosejustering ved tumorlysesyndrom og andre toksisiteter for pasienter med KLL

Dose ved avbrudd (mg)	**Dose ved gjenopptak (mg[a])**
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a] Den justerte dosen bør brukes i én uke før dosen økes.	

Hos pasienter med et avbrudd i doseringen som har vart over 1 uke i løpet av de første 5 ukene av dosetitreringen eller over 2 uker etter å ha fullført dosetitreringsfasen, bør risikoen for tumorlysesyndrom revurderes for å avgjøre om gjenopptak med redusert dose er nødvendig (f.eks. alle eller noen nivåer av doseringstitreringen, se tabell 5).

Akutt myelogen leukemi

Dagsdosen med venetoklaks titreres opp over 3 dager sammen med azacitidin eller decitabin (se tabell 2).

De profylaktiske tiltakene som beskrives nedenfor bør følges:
Alle pasienter bør ha et leukocyttantall < 25×10^9/l før oppstart av behandling med venetoklaks, og det kan være nødvendig med cytoreduksjon før behandling initieres.

Alle pasienter bør være tilstrekkelig hydrert og gis legemidler mot hyperurikemi før initiering av første dose av venetoklaks og i dosetitreringsfasen.

Blodkjemi vurderes (kalium, urinsyre, fosfor, kalsium og kreatinin) og allerede eksisterende avvik korrigeres før oppstart av behandling med venetoklaks.

Blodkjemi overvåkes for tumorlysesyndrom før dosering, 6 til 8 timer etter hver ny dose under titrering og 24 timer etter at endelig dose er oppnådd.

For pasienter med risikofaktorer for tumorlysesyndrom (f.eks. sirkulerende blaster, høy leukemi-belastning i benmarg, forhøyede nivåer av laktatdehydrogenase [LDH] før behandling, eller nedsatt nyrefunksjon), bør ytterligere tiltak vurderes, inkludert hyppigere laboratoriemonitorering og redusert startdose av venetoklaks.

Ved cytopenier, overvåk blodcelletall hyppig til verdier er normalisert. Doseendring og avbrudd grunnet cytopenier er avhengig av remisjonsstatus. Anbefalte doseendringer av venetoklaks ved bivirkninger er vist i tabell 6.

Tabell 6: Anbefalte doseendringer for bivirkninger ved AML

Bivirkning	**Hendelse**	**Doseendring**
Hematologiske bivirkninger		
Nøytropeni grad 4 (ANC < 500/mikroliter) med eller uten feber eller infeksjon, eller trombocytopeni grad 4 (trombocyttall < 25 × 10^3/mikroliter)	Ved hendelse før remisjon oppnås[a]	I de fleste tilfeller skal man ikke avbryte venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller decitabin på grunn av cytopeni før remisjon oppnås.
	Ved første hendelse etter oppnådd remisjon og med varighet på minst 7 dager	Utsett påfølgende syklus av venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller decitabin, og overvåk blodtelling. Behandle med granulocytt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) hvis klinisk indisert for nøytropeni. Ved bedring til grad 1 eller 2, gjenoppta venetoklaks med samme dose i kombinasjon med azacitidin eller decitabin.
	Påfølgende hendelser i sykluser etter oppnådd remisjon og med varighet på 7 dager eller lenger	Utsett påfølgende syklus av venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller decitabin, og overvåk blodtelling. Behandle med G-CSF hvis klinisk indisert for nøytropeni. Ved bedring til grad 1 eller 2, gjenoppta venetoklaks med samme dose i kombinasjon med azacitidin eller decitabin, og reduser varighet av venetoklaks med 7 dager i hver etterfølgende syklus, som 21 dager i stedet for 28 dager. Se preparatomtalen for azacitidin for ytterligere informasjon.
Ikke-hematologiske bivirkninger		
Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet	Ved enhver hendelse	Avbryt venetoklaks ved manglende bedring med støttebehandling. Ved bedring til grad 1 eller baseline, gjenoppta venetoklaks med samme dose.
[a]Vurder benmargsevaluering.		

Dosejusteringer for bruk med CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av venetoklaks med sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av venetoklaks (dvs. C_{max} og AUC) og kan øke risikoen for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen, og for andre toksisiteter (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av venetoklaks med sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen er kontraindisert hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dersom en CYP3A-hemmer må benyttes, følges anbefalingene for håndtering av legemiddelinteraksjoner oppsummert i tabell 7 for alle pasienter. Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet, og det kan være nødvendig å justere dosen ytterligere. Dosen med venetoklaks som ble benyttet før oppstart av CYP3A-hemmeren bør gjenopptas 2 til 3 dager etter seponering av hemmeren (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Tabell 7: Håndtering av potensielle interaksjoner med venetoklaks og CYP3A-hemmere

Hemmer	**Fase**	**KLL**	**AML**
Sterk CYP3A-hemmer	Oppstart og dose-titreringsfase	Kontraindisert	Dag 1 – 10 mg Dag 2 – 20 mg Dag 3 – 50 mg Dag 4 – 100 mg eller mindre
	Stabil daglig dose (Etter dosetitreringsfase)	Dosen med venetoklaks reduseres til 100 mg eller mindre (eller med minst 75 % hvis allerede endret av andre grunner)	
Moderat CYP3A-hemmer[a]	Alle	Dosen med venetoklaks reduseres med minst 50 %	
[a]Hos pasienter med KLL skal samtidig bruk av venetoklaks med moderate CYP3A-hemmere unngås ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Vurder alternative legemidler eller reduser dosen med venetoklaks som beskrevet i denne tabellen.			

Utelatt dose

Dersom en pasient glemmer en dose med venetoklaks og det er mindre enn 8 timer etter at den vanligvis skal tas, bør pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom en pasient glemmer en dose i mer enn 8 timer, skal ikke pasienten ta den glemte dosen, men gjenoppta den vanlige doseringsplanen neste dag.

Hvis en pasient kaster opp etter dosering bør det ikke tas en ekstra dose den dagen. Neste foreskrevet dose bør tas til vanlig tid neste dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 80 ml/min) kan trenge mer intensiv profylakse og monitorering for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen (se «Forebygging av tumorlysesyndrom» over). Venetoklaks bør kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min) dersom nytten oppveier risikoen, og pasientene bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet på grunn av økt risiko for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.4).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 15 ml/min og < 90 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet ved oppstart og under dosetitreringsfasen (se pkt. 4.8).

En dosereduksjon på minst 50 % gjennom hele behandlingen er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av venetoklaks hos barn i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Venclyxto filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Pasienter bør instrueres i å svelge tablettene hele sammen med vann til omtrent samme tid hver dag. Tablettene bør tas sammen med mat slik at risiko for manglende effekt unngås (se pkt. 5.2). Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før de svelges.

Under dosetitreringsfasen bør venetoklaks tas om morgenen for å gjøre det lettere å utføre laboratoriemonitorering.

Grapefruktprodukter, pomerans og stjernefrukt (carambola) bør unngås under behandling med venetoklaks (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen hos pasienter med KLL (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt hos alle pasienter (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom, inkludert dødelige hendelser og nyresvikt som krever dialyse, har forekommet hos pasienter behandlet med venetoklaks (se pkt. 4.8).

Venetoklaks kan føre til rask reduksjon av tumor og utgjør derfor en risiko for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Endringer i elektrolytter som er forenlig med tumorlysesyndrom som krever rask behandling kan oppstå så tidlig som 6 til 8 timer etter den første dosen med venetoklaks, og ved hver doseøkning. Under overvåking etter markedsføring er tumorlysesyndrom, inkludert dødelige hendelser, rapportert etter én enkeltdose med 20 mg venetoklaks. Informasjonen som er beskrevet i pkt. 4.2, inkludert risikovurdering, profylaktiske tiltak, dosetitrerings- og dosejusteringsplan, laboratorieovervåking og legemiddelinteraksjoner bør følges for å forhindre og redusere risikoen for tumorlysesyndrom.

Risikoen for tumorlysesyndrom er i sin helhet basert på flere faktorer, inkludert komorbiditeter (spesielt nedsatt nyrefunksjon), tumormasse og splenomegali i KLL.

Alle pasienter bør vurderes for risiko og gis egnet profylaktisk behandling mot tumorlysesyndrom, inkludert hydrering og midler mot hyperurikemi. Blodkjemi bør monitoreres og avvik skal umiddelbart korrigeres. Mer intensive tiltak (intravenøs hydrering, hyppig monitorering, sykehusinnleggelse) bør benyttes hvis den totale risikoen øker. Dosering bør avbrytes om nødvendig. Ved gjenoppstart av venetoklaks, bør retningslinjene for dosejustering følges (se tabell 4 og tabell 5). Instruksjonene for «Forebygging av tumorlysesyndrom» bør følges (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av dette legemidlet med sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av venetoklaks, og kan øke risikoen for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen (se pkt. 4.2 og 4.3). P-gp- eller BCRP-hemmere kan også øke eksponeringen av venetoklaks (se pkt. 4.5).

Nøytropeni og infeksjoner

Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert hos pasienter med KLL behandlet med venetoklaks i kombinasjonsstudier med rituksimab eller obinutuzumab, og i studier med monoterapi (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med AML er grad 3 eller 4 nøytropeni vanlig før oppstart av behandling. Antall nøytrofiler kan forverres ved bruk av venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel. Nøytropeni kan oppstå på nytt med påfølgende behandlingssykluser.

Fullstendig blodtelling bør utføres gjennom hele behandlingsperioden. Doseavbrudd eller dosereduksjon er anbefalt hos pasienter med alvorlig nøytropeni (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). Det er nødvendig å overvåke nøye for eventuelle tegn og symptomer på infeksjon. Ved mistanke om infeksjon skal egnet behandling gis umiddelbart, inkludert antimikrobielle midler, doseavbrudd eller -reduksjon og bruk av vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) ved behov (se pkt. 4.2).

Immunisering

Sikkerhet og effekt av immunisering med levende svekkede vaksiner under eller etter behandling med venetoklaks er ikke undersøkt. Levende vaksiner skal ikke administreres under behandling med venetoklaks og deretter inntil gjenoppretting av B-celler.

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av CYP3A4-induktorer kan føre til redusert eksponering av venetoklaks og dermed en risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av venetoklaks med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke en svært sikker prevensjonsmetode når de bruker venetoklaks (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Venetoklaks metaboliseres hovedsakelig via CYP3A.

Midler som kan endre plasmakonsentrasjonen av venetoklaks

CYP3A-hemmere

Samtidig administrering med 400 mg ketokonazol, en sterk CYP3A-, P-gp- og BCRP-hemmer, én gang daglig i 7 dager hos 11 pasienter økte venetoklaks C_{max} 2,3 ganger og AUC 6,4 ganger. Samtidig administrering med 50 mg ritonavir én gang daglig, en sterk CYP3A- og P-gp-hemmer, i 14 dager hos 6 friske personer økte venetoklaks C_{max} 2,4 ganger og AUC 7,9 ganger. Sammenlignet med administrering av venetoklaks 400 mg alene, viste samtidig administrering med 300 mg posakonazol, en sterk CYP3A- og P-gp hemmer, og venetoklaks 50 mg og 100 mg i 7 dager hos 12 pasienter, at venetoklaks C_{max} økte med henholdsvis 1,6 og 1,9 ganger, og AUC med 1,9 og 2,4 ganger. Samtidig administrering av venetoklaks med andre sterke CYP3A4-hemmere er anslått å øke venetoklaks AUC med gjennomsnittlig 5,8- til 7,8 ganger.

For pasienter som krever samtidig bruk av venetoklaks med sterke CYP3A-hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir) eller moderate CYP3A-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil), bør venetoklaks administreres i henhold til tabell 7. Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet, og det kan være nødvendig å justere dosen ytterligere. Dosen med venetoklaks som ble benyttet før oppstart av CYP3A-hemmeren bør gjenopptas 2 til 3 dager etter seponering av hemmeren (se pkt. 4.2).

Grapefruktprodukter, pomerans og stjernefrukt (carambola) bør unngås under behandling med venetoklaks, da de inneholder CYP3A-hemmere.

P-gp- og BCRP-hemmere

Venetoklaks er et substrat for P-gp og BCRP. Samtidig administrering av en enkeltdose på 600 mg rifampicin, en P-gp-hemmer, hos 11 friske personer økte venetoklaks C_{max} med 106 % og AUC med 78 %. Samtidig bruk av venetoklaks med P-gp- og BCRP-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen bør unngås. Dersom en P-gp- og BCRP-hemmer må brukes, bør pasienter overvåkes nøye for tegn på toksisitet (se pkt. 4.4).

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av 600 mg rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, én gang daglig i 13 dager hos 10 friske personer reduserte venetoklaks C_{max} med 42 % og AUC med 71 %. Samtidig bruk av venetoklaks med sterke CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin) eller moderate CYP3A-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør unngås. Alternative behandlinger med mindre CYP3A-induksjon bør vurderes. Preparater som inneholder johannesurt er kontraindisert under behandling med venetoklaks, da effekten kan reduseres (se pkt. 4.3).

Azitromycin

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos 12 friske personer med samtidig administrering av 500 mg azitromycin den første dagen, etterfulgt av 250 mg azitromycin én gang daglig i 4 dager reduserte venetoklaks C_{max} med 25 % og AUC med 35 %. Ingen dosejustering er nødvendig ved kortvarig bruk av azitromycin ved samtidig administrering med venetoklaks.

Magesyrereduserende midler

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser påvirker ikke magesyrereduserende midler (f.eks. protonpumpehemmere, H2-reseptorantagonister, antacider) biotilgjengeligheten av venetoklaks.

Gallesyrekompleksdannere

Samtidig administrasjon av gallesyrekompleksdannere med venetoklaks anbefales ikke, da dette kan redusere absorpsjonen av venetoklaks. Dersom en gallesyrekompleksdanner skal gis sammen med venetoklaks, bør preparatomtalen for gallesyrekompleksdanneren følges for å redusere risikoen for en interaksjon, og venetoklaks bør tas minst 4-6 timer etter kompleksdanneren.

Midler som kan få endret plasmakonsentrasjon av venetoklaks

Warfarin

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos tre friske frivillige førte administrasjon av en enkeltdose på 400 mg venetoklaks sammen med 5 mg warfarin til en økning på 18 % til 28 % i C_{max} og AUC for R-warfarin og S-warfarin. Fordi venetoklaks ikke ble dosert til steady-state, er det anbefalt at INR (internasjonal normalisert ratio) monitoreres nøye hos pasienter som får warfarin.

Substrater av P-gp, BCRP og OATP1B1

Venetoklaks er en P-gp-, BCRP- og OATP1B1-hemmer *in vitro*. I en legemiddelinteraksjonsstudie førte administrasjon av en enkeltdose på 100 mg venetoklaks sammen med 0,5 mg digoksin, et P-gp-substrat, til 35 % økning i digoksin C_{max} og 9 % økning i digoksin AUC. Samtidig administrering av P-gp- eller BCRP-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin, dabigatran, everolimus, sirolimus) med venetoklaks bør unngås.

Hvis et P-gp- eller BCRP-substrat med smalt terapeutisk vindu må brukes, bør det brukes med forsiktighet. Et oralt administrert P-gp- eller BCRP-substrat som er følsomt for hemming i mage-tarmkanalen (f.eks. dabigatraneteksilat) bør gis atskilt fra venetoklaks så mye som mulig for å begrense en potensiell interaksjon.

Hvis et statin (OATP-substrat) brukes samtidig med venetoklaks, anbefales det å overvåke statinrelatert toksisitet nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar Venclyxto og i minst 30 dager etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder må derfor bruke svært sikker prevensjon når de tar venetoklaks og i 30 dager etter avsluttet behandling. Det er ikke kjent hvorvidt venetoklaks reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler må derfor bruke en barrieremetode i tillegg.

Graviditet

Basert på embryo-føtale toksisitetsstudier hos dyr (se pkt. 5.3) kan venetoklaks skade fosteret når det gis til gravide kvinner.

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte data på bruk av venetoklaks hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Venetoklaks er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker svært sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om venetoklaks eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med Venclyxto.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekten av venetoklaks på fertilitet hos mennesker. Basert på testikkeltoksisitet hos hunder ved klinisk relevant eksponering kan mannlig fertilitet bli redusert av behandling med venetoklaks (se pkt. 5.3). Før behandlingen starter bør veiledning om oppbevaring av sperm hos enkelte mannlige pasienter vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Venclyxto har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet er rapportert hos noen pasienter ved bruk av venetoklaks. Dette bør tas hensyn til ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Kronisk lymfatisk leukemi

Den samlede sikkerhetsprofilen til Venclyxto er basert på data fra kliniske studier hvor 758 pasienter med KLL ble behandlet med venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab eller som monoterapi. Sikkerhetsanalysene inkluderte pasienter fra to fase 3-studier (CLL14 og MURANO), to fase 2-studier (M13-982 og M14-032), og én fase 1-studie (M12-175). CLL14 var en randomisert, kontrollert studie hvor 212 pasienter med tidligere ubehandlet KLL og komorbiditeter fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab. MURANO var en randomisert, kontrollert studie hvor 194 pasienter med tidligere behandlet KLL fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab. I fase 2- og fase 1-studiene fikk 352 pasienter med tidligere behandlet KLL venetoklaks som monoterapi, hvorav 212 pasienter hadde 17p-delesjon og 146 pasienter hadde sviktet på en B-cellereseptor-signalveishemmer (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av enhver grad hos pasienter i studier som fikk venetoklaks i kombinasjonsstudier med obinutuzumab eller rituksimab, var nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. I monoterapistudiene var de vanligste bivirkningene nøytropeni/redusert antall nøytrofile, diaré, kvalme, anemi, fatigue og øvre luftveisinfeksjon.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab var pneumoni, sepsis, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom. I monoterapistudiene var de hyppigste rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) pneumoni og febril nøytropeni.

Akutt myelogen leukemi

Den samlede sikkerhetsprofilen for Venclyxto er basert på data fra kliniske studier hvor 314 pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) ble behandlet med venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (azacitidin eller decitabin) (VIALE-A fase 3 randomisert og M14-358 fase 1 ikke-randomisert).

I VIALE-A-studien var de hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 20 %) av en hvilken som helst grad hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med azacitidin trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni, kvalme, diaré, oppkast, anemi, fatigue, pneumoni, hypokalemi og nedsatt appetitt.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 5 %) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med azacitidin var febril nøytropeni, pneumoni, sepsis og blødning.
I M14-358-studien var de hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 20 %) av en hvilken som helst grad hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med decitabin, trombocytopeni, febril nøytropeni, kvalme, blødning, pneumoni, diaré, fatigue, svimmelhet/synkope, oppkast, nøytropeni, hypotensjon, hypokalemi, nedsatt appetitt, hodepine, magesmerter og anemi. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 5 %) var febril nøytropeni, pneumoni, bakteriemi og sepsis.

30-dagers mortalitetsrate i VIALE-A-studien var 7,4 % (21/283) med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin og 6,3 % (9/144) i placebo med azacitidin-armen.

30-dagers mortalitetsrate i M14-358-studien med venetoklaks i kombinasjon med decitabin var 6,5 % (2/31).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra

tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Kronisk lymfatisk leukemi

Frekvensen av rapporterte bivirkninger av Venclyxto i kombinasjon med obinutuzumab, rituksimab eller som monoterapi hos pasienter med KLL er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Bivirkninger rapportert hos pasienter med KLL behandlet med venetoklaks

Organklassesystem	**Frekvens**	**Alle grader[a]**	**Grad ≥ 3[a]**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni Øvre luftveisinfeksjon	
	Vanlige	Sepsis Urinveisinfeksjon	Sepsis Pneumoni Urinveisinfeksjon Øvre luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni Anemi Lymfopeni	Nøytropeni Anemi
	Vanlige	Febril nøytropeni	Febril nøytropeni Lymfopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalsemi	
	Vanlige	Tumorlysesyndrom Hyperurikemi	Tumorlysesyndrom Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalsemi Hyperurikemi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Oppkast Kvalme Forstoppelse	
	Vanlige		Diaré Oppkast Kvalme
	Mindre vanlige		Forstoppelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	
	Vanlige		Fatigue
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatinin i blodet	
	Mindre vanlige		Økt kreatinin i blodet

[a]Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert (basert på studiene CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 og M12-175).

Akutt myelogen leukemi

Frekvensen av rapporterte bivirkninger av Venclyxto i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel hos pasienter med AML, er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9: Bivirkninger rapportert hos pasienter med AML behandlet med venetoklaks

Organklassesystem	**Frekvens**	**Alle grader[a]**	**Grad ≥ 3[a]**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni[b] Sepsis[b] Urinveisinfeksjon	Pneumoni[b] Sepsis[b]
	Vanlige		Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni[b] Febril nøytropeni Anemi[b] Trombocytopeni[b]	Nøytropeni[b] Febril nøytropeni Anemi[b] Trombocytopeni[b]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hypokalemi Redusert apetitt	Hypokalemi
	Vanlige	Tumorlysesyndrom	Redusert apetitt
	Mindre vanlige		Tumorlysesyndrom
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet/synkope[b] Hodepine	
	Vanlige		Svimmelhet/synkope[b]
	Mindre vanlige		Hodepine
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon Blødning[b]	Blødning[b]
	Vanlige		Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné	
	Vanlige		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Diaré Oppkast Stomatitt Abdominale smerter	
	Vanlige		Kvalme Diaré Oppkast
	Mindre vanlige		Stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Kolecystitt/kolelitiasis[b]	Kolecystitt/kolelitiasis[b]
	Svært vanlige	Artralgi	

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige		Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue Asteni	
	Vanlige		Fatigue Asteni
Undersøkelser	Svært vanlige	Vektreduksjon Økt bilirubin i blodet	
	Vanlige		Vektreduksjon Økt bilirubin i blodet
[a]Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert (basert på studiene VIALE-A og M14-358). [b]Inkluderer flere bivirkningsbegrep.			

Seponering og dosereduksjon som følge av bivirkninger

Kronisk lymfatisk leukemi

Seponering som følge av bivirkninger forekom hos 16 % av pasientene som fikk venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab eller rituksimab i henholdsvis CLL14 og MURANO-studiene. I monoterapistudiene med venetoklaks seponerte 11 % av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger.

Dosereduksjoner som følge av bivirkninger forekom hos 21 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen venetoklaks og obinutuzumab i CLL14-studien, hos 15 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen venetoklaks og rituksimab i MURANO-studien og hos 14 % av pasientene behandlet med venetoklaks i monoterapistudiene.

Doseavbrudd på grunn av bivirkninger forekom hos 74 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen venetoklaks og obinutuzumab i CLL14-studien og hos 71 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen venetoklaks og rituksimab i MURANO-studien. Den vanligste bivirkningen som medførte doseavbrudd av venetoklaks var nøytropeni (41 % og 43 % i henholdsvis CLL14 og MURANO-studiene). I monoterapistudiene med venetoklaks forekom det doseavbrudd på grunn av bivirkninger hos 40 % av pasientene og den vanligste bivirkningen som medførte doseavbrudd var nøytropeni (5 %).

Akutt myelogen leukemi

I VIALE-A-studien forekom seponering av venetoklaks på grunn av bivirkninger hos 24 % av pasienter behandlet med kombinasjonen venetoklaks og azacitidin. Reduksjon av venetoklaksdose på grunn av bivirkninger forekom hos 2 % av pasientene. Doseavbrudd av venetoklaks på grunn av bivirkninger forekom hos 72 % av pasientene. Blant pasientene som oppnådde leukemifri benmarg, gjennomgikk 53 % doseavbrudd på grunn av nøytropeni (ANC < 500/mikroliter). De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd (> 10 %) av venetoklaks var febril nøytropeni, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni.

I M14-358-studien forekom seponering på grunn av bivirkninger hos 26 % av pasienter behandlet med kombinasjonen av venetoklaks og decitabin. Dosereduksjon på grunn av bivirkninger forekom hos 6 % av pasientene. Doseavbrudd på grunn av bivirkninger forekom hos 65 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd (≥ 5 %) av venetoklaks var febril nøytropeni, nøytropeni/reduksjon i nøytrofiltall, pneumoni, redusert trombocyttall og redusert leukocyttall.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er en viktig identifisert risiko ved oppstart av venetoklaks.

Kronisk lymfatisk leukemi

I de innledende fase 1 dosefinnende studier, som hadde en kortere (2 til 3 uker) titreringsfase og høyere startdose, var forekomsten av tumorlysesyndrom 13 % (10/77: 5 tilfeller påvist i laboratorieprøver, 5 kliniske tilfeller), inkludert 2 fatale hendelser og 3 tilfeller av akutt nyresvikt, der én krevde dialyse.

Risikoen for tumorlysesyndrom ble redusert etter omlegging av doseringsregimet og modifikasjon av profylakse og overvåkningstiltak. I kliniske studier med venetoklaks ble pasienter med målbar lymfeknute ≥ 10 cm eller med både en ALC ≥ 25 x 10^9/l og målbar lymfeknute ≥ 5 cm innlagt på sykehus for å muliggjøre mer intensiv hydrering og overvåkning første doseringsdag med 20 mg og 50 mg i løpet av titreringsfasen (se pkt. 4.2).

Hos 168 pasienter med KLL som startet med en daglig dose på 20 mg, og med en økning over 5 uker til en daglig dose på 400 mg i studiene M13-982 og M14-032, var frekvensen av tumorlysesyndrom 2 %. Alle hendelsene var påvist i laboratorieprøver (unormale laboratorieverdier hvor ≥ 2 av hver av følgende kriterier ble observert innen 24 timer etter hverandre: kalium > 6 mmol/l, urinsyre > 476 mikromol/l, kalsium < 1,75 mmol/l eller fosfor > 1,5 mmol/l eller ble rapportert som tumorlysesyndrom hendelser) og forekom hos pasienter som hadde lymfeknute(r) ≥ 5 cm eller ALC ≥ 25 x 10^9/l. Det ble ikke observert tumorlysesyndrom med kliniske konsekvenser, som akutt nyresvikt, hjertearytmier eller plutselig død og/eller krampeanfall hos disse pasientene. Alle pasientene hadde CrCl ≥ 50 ml/min.

I den åpne, randomiserte fase 3-studien (MURANO) var forekomsten av tumorlysesyndrom 3 % (6/194) hos pasienter behandlet med venetoklaks + rituksimab. Da 77/389 pasienter hadde blitt inkludert i studien, ble protokollen endret til å inkorporere de nåværende profylakse- og monitoreringstiltakene for tumorlysesyndrom beskrevet under «Dosering» (se pkt. 4.2). Alle hendelser med tumorlysesyndrom forekom under dosetitreringsfasen med venetoklaks og gikk over innen to dager. Alle seks pasienter fullførte dosetitreringen og nådde den anbefalte daglige dosen på 400 mg venetoklaks. Ingen klinisk tumorlysesyndrom ble observert hos pasienter som fulgte den nåværende 5-ukers dosetitreringsplanen og profylakse- og monitoreringstiltak for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.2). Hyppigheten av unormale laboratorieverdier av grad ≥ 3 relevant for tumorlysesyndrom var hyperkalemi 1 %, hyperfosfatemi 1 % og hyperurikemi 1 %.

I den åpne, randomiserte fase 3-studien (CLL14) var forekomsten av tumorlysesyndrom 1,4 % (3/212) hos pasienter behandlet med venetoklaks + obinutuzumab. Alle tre hendelsene med tumorlysesyndrom opphørte og førte ikke til at pasientene ble trukket fra studien. Administrering av obinutuzumab ble forsinket ved to tilfeller på grunn av hendelsene med tumorlysesyndrom.

Under overvåking etter markedsføring er tumorlysesyndrom, inkludert dødelige hendelser, rapportert etter én enkeltdose av 20 mg venetoklaks (se pkt 4.2 og 4.4).

Akutt myelogen leukemi

I den randomiserte fase 3-studien (VIALE-A) med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin var forekomsten av tumorlysesyndrom 1,1 % (3/283, 1 klinisk tumorlysesyndrom). Studien krevde reduksjon av antall hvite blodceller til < 25 x 10^9/l før oppstart av venetoklaks og en dosetitreringsplan i tillegg til standard profylakse og overvåkingstiltak (se pkt. 4.2). Alle tilfeller av tumorlysesyndrom forekom under dosetitrering.

I M14-358-studien var det ingen rapporterte hendelser av laboratorisk eller klinisk tumorlysesyndrom med venetoklaks i kombinasjon med decitabin.

Nøytropeni og infeksjoner

Nøytropeni er en identifisert risiko med Venclyxto-behandling.

Kronisk lymfatisk leukemi

I CLL14-studien ble nøytropeni (alle grader) rapportert hos 58 % av pasientene i venetoklaks + obinutuzumab-armen. Førtien prosent (41 %) av pasientene behandlet med venetoklaks + obinutuzumab opplevde doseavbrudd og 2 % av pasientene seponerte venetoklaks på grunn av nøytropeni. Grad 3 nøytropeni ble rapportert hos 25 % av pasientene og grad 4 nøytropeni hos 28 % av pasientene. Median varighet av grad 3 eller 4 nøytropeni var 22 dager (variasjon: 2 til 363 dager). Febril nøytropeni ble rapportert hos 6 % av pasientene, grad ≥ 3 infeksjoner hos 19 %, og alvorlige infeksjoner hos 19 % av pasientene. Dødsfall på grunn av infeksjon forekom hos 1,9 % av pasientene under behandling og hos 1,9 % av pasientene etter seponering.

I MURANO-studien ble nøytropeni (alle grader) rapportert hos 61 % av pasientene i venetoklaks + rituksimab-armen. Førtitre prosent (43 %) av pasientene behandlet med venetoklaks + rituksimab opplevde doseavbrudd og 3 % av pasientene seponerte venetoklaks på grunn av nøytropeni. Grad 3 nøytropeni ble rapportert hos 32 % av pasientene og grad 4 nøytropeni hos 26 % av pasientene. Median varighet av grad 3 eller 4 nøytropeni var 8 dager (variasjon: 1 til 712 dager). Ved behandling med venetoklaks + rituksimab ble febril nøytropeni rapportert hos 4 % av pasientene, grad ≥ 3 infeksjoner hos 18 % og alvorlige infeksjoner hos 21 % av pasientene.

Akutt myelogen leukemi

I VIALE-A-studien ble grad ≥ 3 nøytropeni rapportert hos 45 % av pasientene. Følgende ble også rapportert i henholdsvis venetoklaks + azacitidin-armen versus placebo + azacitidin-armen: febril nøytropeni 42 % versus 19 %, grad ≥ 3-infeksjoner 64 % versus 51 % og alvorlige infeksjoner 57 % versus 44 %.

I M14-358-studien ble nøytropeni rapportert hos 35 % (alle grader) og 35 % (grad 3 eller 4) av pasientene i venetoklaks + decitabin-armen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikke antidot mot venetoklaks. Pasienter som opplever overdosering bør overvåkes nøye og gis passende støttebehandling. Under dosetitreringsfasen bør behandlingen seponeres, og pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på tumorlysesyndrom (feber, frysninger, kvalme, oppkast, forvirring, kortpustethet, krampeanfall, uregelmessige hjerteslag, mørk eller blakket urin, uvanlig trøtthet, muskel- eller leddsmerter, abdominalsmerter og -distensjon) sammen med andre toksisiteter (se pkt. 4.2). Basert på det store distribusjonsvolumet og den omfattende proteinbindingen til venetoklaks vil dialyse trolig ikke føre til betydelig fjerning av venetoklaks.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X52

Virkningsmekanisme

Venetoklaks er en potent, selektiv hemmer av B-cellelymfom (BCL)-2, et anti-apoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i KLL- og AML-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens. Venetoklaks binder seg direkte til BH3-bindingssetet hos BCL-2, fortrenger pro-apoptotiske proteiner som inneholder BH3-motiver, som BIM, for å initiere permeabilisering av mitokondriell yttermembran (MOMP), kaspaseaktivering og programmert celledød. I prekliniske studier har venetoklaks vist cytotoksisk aktivitet i tumorceller med overekspresjon av BCL-2.

Farmakodynamiske effekter

Kardiologisk elektrofysiologi
I en åpen, enkeltarmet studie hos 176 pasienter ble effekten på QTc-intervallet av multiple doser med venetoklaks opp til 1200 mg én gang daglig vurdert. Venetoklaks hadde ingen effekt på QTc-intervallet, og det var ingen sammenheng mellom eksponering for venetoklaks og endring i QTc-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL – studie BO25323 (CLL14)

En randomisert (1:1), multisenter, åpen fase 3-studie evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med obinutuzumab + klorambucil hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL og komorbiditeter (total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] skår > 6 eller kreatininclearance [CrCl] < 70 ml/min). Pasienter i studien ble vurdert for risiko for tumorlysesyndrom og fikk profylakse i henhold til dette før administrering av obinutuzumab. Alle pasienter fikk obinutuzumab 100 mg ved syklus 1, dag 1, etterfulgt av 900 mg som kunne vært administrert på dag 1 eller dag 2, deretter 1000 mg doser på dag 8 og 15 av syklus 1, og på dag 1 i hver påfølgende syklus i totalt 6 sykluser. På dag 22 av syklus 1 startet pasienter i venetoklaks + obinutuzumab-armen på 5-ukers dosetitreringsplanen med venetoklaks, som fortsatte gjennom syklus 2, dag 28. Ved fullført dosetitreringsplan, fortsatte pasienter med venetoklaks 400 mg én gang daglig fra syklus 3, dag 1, inntil den siste dagen av syklus 12. Hver syklus var 28 dager. Pasienter randomisert til obinutuzumab + klorambucil-armen fikk 0,5 mg/kg oral klorambucil på dag 1 og dag 15 av syklus 1-12. Pasienter fortsatte å følges opp for sykdomsprogresjon og total overlevelse (Overall Survival, OS) etter fullført behandling.

Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var tilsvarende mellom studiearmene. Median alder var 72 år (variasjon: 41 til 89 år), 89 % var hvite og 67 % var menn, 36 % og 43 % var henholdsvis Binet stadium B og C. Median CIRS skår var 8,0 (variasjon: 0 til 28) og 58 % av pasientene hadde CrCl < 70 ml/min. En 17p-delesjon ble detektert hos 8 % av pasientene, *TP53*-mutasjoner hos 10 %, 11q-delesjon hos 19 % og ikke-mutert *IgVH* hos 57 %. Median oppfølgingstid ved tidspunktet for primæranalysen var 28 måneder (variasjon: 0 til 36 måneder).

Ved baseline var median lymfocyttall 55 x 10^9 celler/l i begge studiearmer. På dag 15 i syklus 1 var median lymfocyttall redusert til 1,03 x 10^9 celler/l (variasjon: 0,2 til 43,4 x 10^9 celler/l) i

obinutuzumab + klorambucil-armen og 1,27 x 10^9 celler/l (variasjon: 0,2 til 83,7 x 10^9 celler/l) i venetoklaks + obinutuzumab-armen.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av utprøvere ved bruk av International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) oppdaterte National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) retningslinjer (2008).

Ved tidspunktet for primæranalysen (data cut-off dato 17. august 2018) hadde 14 % (30/216) av pasientene i venetoklaks + obinutuzumab-armen en PFS-hendelse med sykdomsprogresjon eller død, sammenlignet med 36 % (77/216) i obinutuzumab + klorambucil-armen, som vurdert av utprøvere (hasard ratio [HR]: 0,35 [95 % konfidensintervall [KI]: 0,23, 0,53]; p < 0,0001, stratifisert log-rank-test). Median PFS ble ikke oppnådd i noen av studiearmene.

Progresjonsfri overlevelse ble også vurdert av en uavhengig komité (Independent Review Comittee, IRC) og var i samsvar med utprøvervurdert PFS.

Utprøvervurdert total responsrate (ORR) var 85 % (95 % KI: 79,2, 89,2) og 71 % (95 % KI: 64,8, 77,2) i henholdsvis venetoklaks + obinutuzumab- og obinutuzumab + klorambucil-armene (p = 0,0007, Cochran-Mantel-Haenszel-test). Utprøvervurdert komplett remisjon + komplett remisjon med ufullstendig gjenoppbygging av marg (CR + CRi)-rate var 50 % og 23 % i henholdsvis venetoklaks + obinutuzumab- og obinutuzumab + klorambucil-armene (p < 0,0001, Cochran-Mantel-Haenszel-test).

Minimal restsykdom (MRD) ved slutten av behandlingen ble evaluert ved bruk av allelspesifikk oligonukleotid polymerasekjedereaksjon (ASO-PCR). MRD-negativitet ble definert som mindre enn én CLL-celle per 10^4 leukocytter. MRD-negativitetsrater i perifert blod var 76 % (95 % KI: 69,2, 81,1) i venetoklaks + obinutuzumab-armen sammenlignet med 35 % (95 % KI: 28,8, 42,0) i obinutuzumab + klorambucil-armen (p < 0,0001). Per protokoll skulle MRD i benmarg kun vurderes hos pasienter som responderte (CR/CRi og partiell remisjon [PR]). MRD-negativ rate i benmarg var 57 % (95 % KI: 50,1, 63,6) i venetoklaks + obinutuzumab-armen og 17 % (95 % KI: 12,4, 22,8) i obinutuzumab + klorambucil-armen (p < 0,0001).

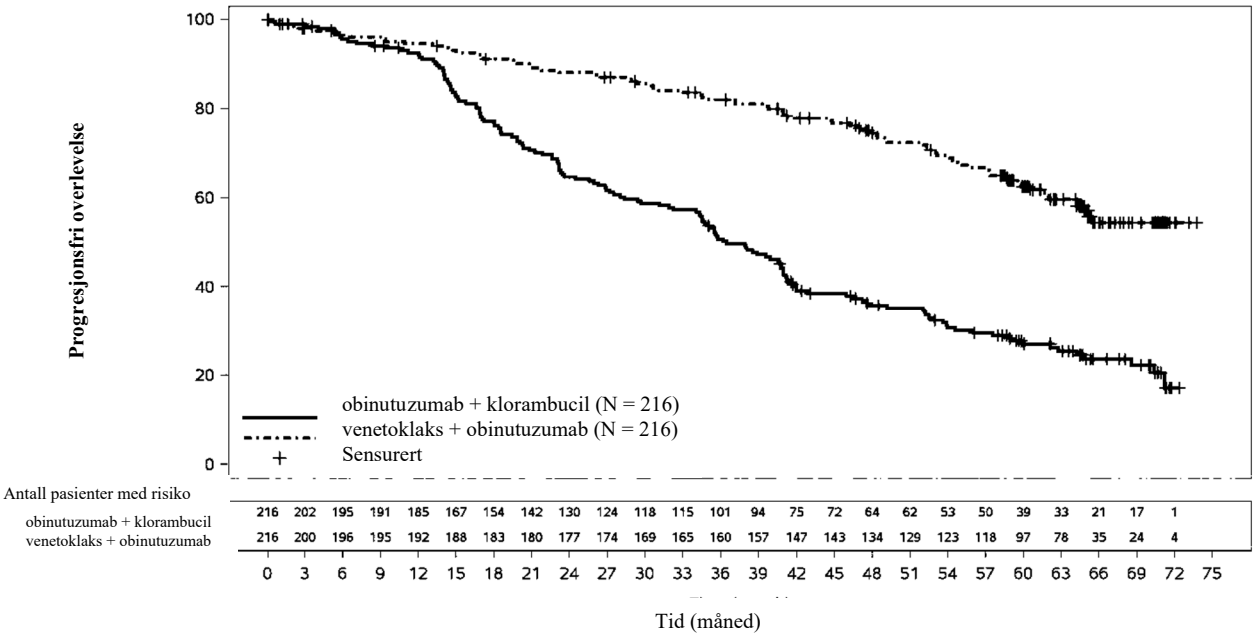
65 måneders oppfølging

Effekt ble vurdert etter median oppfølging på 65 måneder (data cut-off dato 8. november 2021). Effektresultater for 65-måneders oppfølging i CLL14 er presentert i tabell 10. Kaplan-Meier-kurven for utprøvervurdert PFS er vist i figur 1.

Tabell 10: Utprøvervurdert effektresultater i CLL14 (65 måneders oppfølging)

Endepunkt	**Venetoklaks + obinutuzumab N = 216**	**Obinutuzumab + klorambucil N = 216**
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)	80 (37)	150 (69)
Median, måneder (95 % KI)	NR (64,8, NE)	36,4 (34,1, 41,0)
Hasard ratio, stratifisert (95 % KI)	0,35 (0,26, 0,46)	
Total overlevelse		
Antall hendelser (%)	40 (19)	57 (26)
Hasard ratio, stratifisert (95 % KI)	0,72 (0,48, 1,09)	
KI = konfidensintervall; NE = ikke evaluerbar; NR = ikke oppnådd		

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (intent-to-treat-populasjon) i CLL14 med 65 måneders oppfølging



Fordelaktig PFS med venetoklaks + obinutuzumab sammenlignet med obinutuzumab + klorambucil-behandling ble observert i alle undergrupper av pasienter som ble evaluert, inkludert høyrisikopasienter med 17p-delesjon og/eller *TP53*-mutasjon og/eller ikke-mutert *IgVH*.

Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab hos pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling – studie GO28667 (MURANO)

En randomisert (1:1), multisenter, åpen fase 3-studie evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks + rituksimab sammenlignet med bendamustin + rituksimab hos pasienter med tidligere behandlet KLL. Pasienter i venetoklaks + rituksimab-armen fullførte dosetitreringsplanen på 5 uker med venetoklaks, og fikk deretter 400 mg én gang daglig i 24 måneder fra syklus 1, dag 1, av rituksimab ved fravær av sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Rituksimab ble initiert etter dosetiteringsplanen på 5 uker, med 375 mg/m^2 for syklus 1 og 500 mg/m^2 for syklusene 2-6. Hver syklus var 28 dager. Pasienter randomisert til bendamustin + rituksimab fikk bendamustin 70 mg/m^2 på dag 1 og 2 i 6 sykluser og rituksimab som beskrevet over.

Median alder var 65 år (variasjon: 22 til 85), 74 % var menn og 97 % var hvite. Median tid siden diagnose var 6,7 år (variasjon: 0,3 til 29,5). Median tidligere behandlingslinjer var 1 (variasjon: 1 til 5), og inkluderte alkylerende legemidler (94 %), anti-CD20 antistoffer (77 %), B-cellereseptor-signalveishemmere (2 %) og tidligere purinanaloger (81 %, inkludert 55 % fludarabin + cyclofosfamid + rituksimab (FCR)). Ved baseline hadde 47 % av pasientene én eller flere knuter ≥ 5 cm og 68 % hadde ALC ≥ 25 x 10^9/l. En 17p-delesjon ble detektert hos 27 % av pasientene, *TP53*-mutasjoner hos 26 %, 11 q-delesjon hos 37 % og ikke-mutert *IgVH*-gen hos 68 %. Median oppfølgingstid for primær analyse var 23,8 måneder (variasjon: 0,0 til 37,4 måneder).

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av utprøvere ved bruk av IWCLL oppdaterte NCI-WG retningslinjer (2008).

Ved tidspunktet for primæranalysen (data cut-off dato 8. mai 2017) hadde 16 % (32/194) av pasientene i venetoklaks + rituksimab-armen opplevd en PFS-hendelse, sammenlignet med 58 % (114/195) i bendamustin + rituksimab-armen (HR: 0,17 [95 % KI: 0,11, 0,25]; p < 0,0001, stratifisert log-rank test). PFS-hendelsene inkluderte 21 tilfeller med sykdomsprogresjon og 11 tilfeller av dødsfall i venetoklaks + rituksimab-armen, og 98 tilfeller med sykdomsprogresjon og 16 tilfeller av

dødsfall i bendamustin + rituksimab-armen. Median PFS ble ikke oppnådd i venetoklaks + rituksimab-armen og var 17,0 måneder (95 % KI: 15,5, 21,6) i bendamustin + rituksimab-armen.

12- og 24-måneders PFS-estimatene var henholdsvis 93 % (95 % KI: 89,1, 96,4) og 85 % (95 % KI: 79,1, 90,6) i venetoklaks + rituksimab-armen og 73 % (95 % KI: 65,9, 79,1) og 36 % (95 % KI: 28,5, 44,0) i bendamustin + rituksimab-armen.

Effektresultater for primæranalysen ble også vurdert av en uavhengig komité (IRC) som viste en statistisk signifikant reduksjon av risiko for progresjon eller død på 81 % for pasienter behandlet med venetoklaks + rituksimab (HR: 0,19 [95 % KI: 0,13, 0,28]; p < 0,0001).

Utprøvervurdert ORR for pasienter behandlet med venetoklaks + rituksimab var 93 % (95 % KI: 88,8, 96,4), med en CR + CRi-rate på 27 %, nodulær partiell remisjon (nPR)-rate på 3 % og PR-rate på 63 %. For pasienter behandlet med bendamustin + rituksimab var ORR 68 % (95 % KI: 60,6, 74,2), med en CR + CRi-rate på 8 %, nPR-rate på 6 % og PR-rate på 53 %. Median varighet av respons (DOR) ble ikke oppnådd med median oppfølging på ca. 23,8 måneder. IRC-vurdert ORR for pasienter behandlet med venetoklaks + rituksimab var 92 % (95 % KI: 87,6, 95,6), med en CR + CRi-rate på 8 %, nPR-rate på 2 % og PR-rate på 82 %. For pasienter behandlet med bendamustin + rituksimab var IRC-vurdert ORR 72 % (95 % KI: 65,5, 78,5), med en CR + CRi-rate på 4 %, nPR-rate på 1 % og PR-rate på 68 %. Avvik mellom IRC- og utprøvervurderte CR-rater skyldtes tolkningen av residuell adenopati på CT-bilder. Atten pasienter i venetoklaks + rituksimab-armen og 3 pasienter i bendamustin + rituksimab-armen hadde negativ benmarg og lymfeknuter < 2 cm.

Ved avsluttet kombinasjonsbehandling ble MRD vurdert ved ASO-PCR og/eller flowcytometri. Negativ MRD var definert som < 1 KLL-celle per 10^4 leukocytter. MRD-negativ rate i perifert blod var 62 % (95 % KI: 55,2, 69,2) i venetoklaks + rituksimab-armen sammenlignet med 13 % (95 % KI: 8,9, 18,9) i bendamustin + rituksimab-armen. Av de med MRD-assayresultater tilgjengelig for perifert blod var 72 % (121/167) i venetoklaks + rituksimab-armen og 20 % (26/128) i bendamustin + rituksimab-armen MRD-negative. MRD-negativ rate i benmarg var 16 % (95 % KI: 10,7, 21,3) i venetoklaks + rituksimab-armen og 1 % (95 % KI: 0,1, 3,7) i bendamustin + rituksimab-armen. Av de med MRD-assayresultater tilgjengelig for benmarg var 77 % (30/39) i venetoklaks + rituksimab-armen og 7 % (2/30) i bendamustin + rituksimab-armen MRD-negative.

Median OS ble ikke oppnådd i noen av behandlingsarmene. Dødsfall forekom hos 8 % (15/194) av pasientene behandlet med venetoklaks + rituksimab og 14 % (27/195) av pasientene behandlet med bendamustin + rituksimab (hasard ratio: 0,48 [95 % KI: 0,25, 0,90]).

Ved data cut-off datoen hadde 12 % (23/194) av pasientene i venetoklaks + rituksimab-armen og 43 % (83/195) av pasientene i bendamustin + rituksimab-armen startet med en ny anti-leukemibehandling eller var døde (stratifisert hasard ratio: 0,19 [95 % KI: 0,12, 0,31]). Median tid til ny anti-leukemibehandling eller død ble ikke oppnådd i venetoklaks + rituksimab-armen og var 26,4 måneder i bendamustin + rituksimab-armen.

59 måneders oppfølging

Effekt ble vurdert etter median oppfølging på 59 måneder (data cut-off dato 8. mai 2020). Effektresultater for oppfølging ved 59 måneder i MURANO er vist i tabell 11.

Tabell 11: Utprøvervurderte effektresultater i MURANO (59 måneders oppfølging)

Endepunkt	**Venetoklaks + rituksimab N = 194**	**Bendamustin + rituksimab N = 195**
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)[a]	101 (52)	167 (86)
Median, måneder (95 % KI)	54 (48,4, 57,0)	17 (15,5, 21,7)
Hasard ratio, stratifisert (95 % KI)	0,19 (0,15, 0,26)	
Total overlevelse		
Antall hendelser (%)	32 (16)	64 (33)
Hasard ratio (95 % KI)	0,40 (0,26, 0,62)	
60-måneders estimat, % (95 % KI)	82 (76,4, 87,8)	62 (54,8, 69,6)
Tid til neste anti-leukemibehandling		
Antall hendelser (%)[b]	89 (46)	149 (76)
Median, måneder (95 % KI)	58 (55,1, NE)	24 (20,7, 29,5)
Hasard ratio, stratifisert (95 % KI)	0,26 (0,20, 0,35)	
MRD-negativ[c]		
Perifert blod ved avsluttet behandling, n (%)[d]	83 (64)	NA[f]
3-års PFS-estimat fra avsluttet behandling, % (95 % KI)[e]	61 (47,3, 75,2)	NA[f]
3-års OS-estimat fra avsluttet behandling, % (95 % KI)[e]	95 (90,0, 100,0)	NA[f]

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom, NE = ikke evaluerbar, OS= total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, NA = ikke relevant.

[a] 87 og 14 hendelser i venetoklaks + rituksimab-armen skyldtes sykdomsprogresjon og dødsfall, sammenlignet med henholdsvis 148 og 19 hendelser i bendamustin + rituksimab-armen.

[b] 68 og 21 hendelser i venetoklaks + rituksimab-armen skyldtes pasienter som startet med ny anti-leukemibehandling eller var døde, sammenlignet med henholdsvis 123 og 26 hendelser i bendamustin + rituksimab-armen.

[c] Minimal restsykdom ble evaluert ved allelspesifikk oligonukleotid polymerasekjedereaksjon (ASO-PCR) og/eller flowcytometri. Cut-off for en negativ status var én KLL-celle per 10^4 leukocytter.

[d] Hos pasienter som fullførte behandling med venetoklaks uten progresjon (130 pasienter).

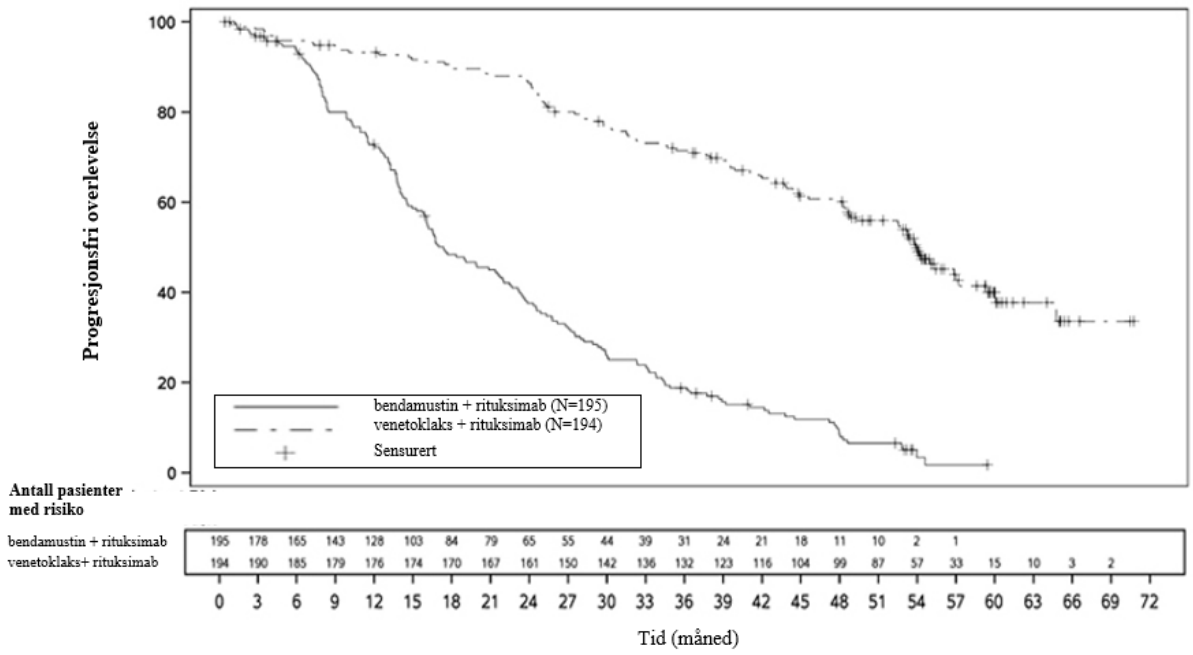
[e] Hos pasienter som fullførte behandling med venetoklaks uten progresjon og var MRD-negative (83 pasienter).

[f] Ikke noe som tilsvarer siste studiebesøk ved avsluttet behandling i bendamustin + rituksimab-armen.

Totalt var det 130 pasienter i venetoklaks + rituksimab-armen som fullførte 2 års behandling med venetoklaks uten progresjon. For disse pasientene var 3-års PFS-estimatet etter behandling 51 % (95 % KI: 40,2, 61,9).

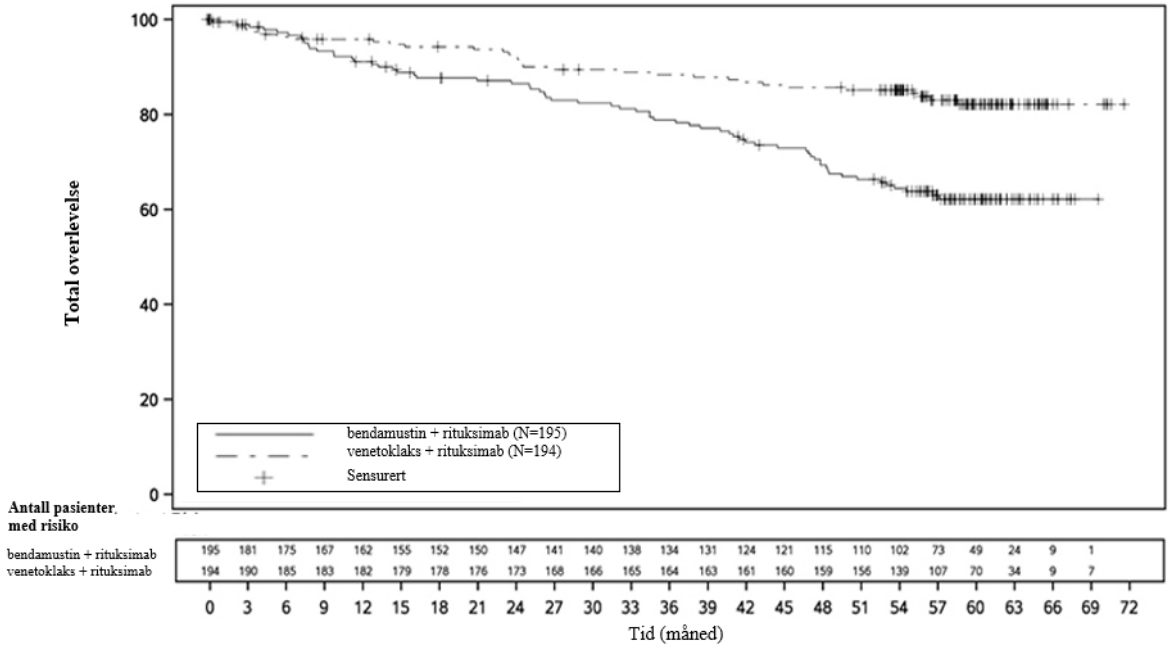
Kaplan-Meier-kurven av utprøvervurdert PFS er vist i figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (intent-to-treat-populasjon) i MURANO (data cut-off dato 8. mai 2020) med 59 måneders oppfølging



Kaplan-Meier-kurven av total overlevelse er vist i figur 3.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve av total overlevelse (intent-to-treat-populasjon) i MURANO (data cut-off dato 8. mai 2020) med 59 måneders oppfølging

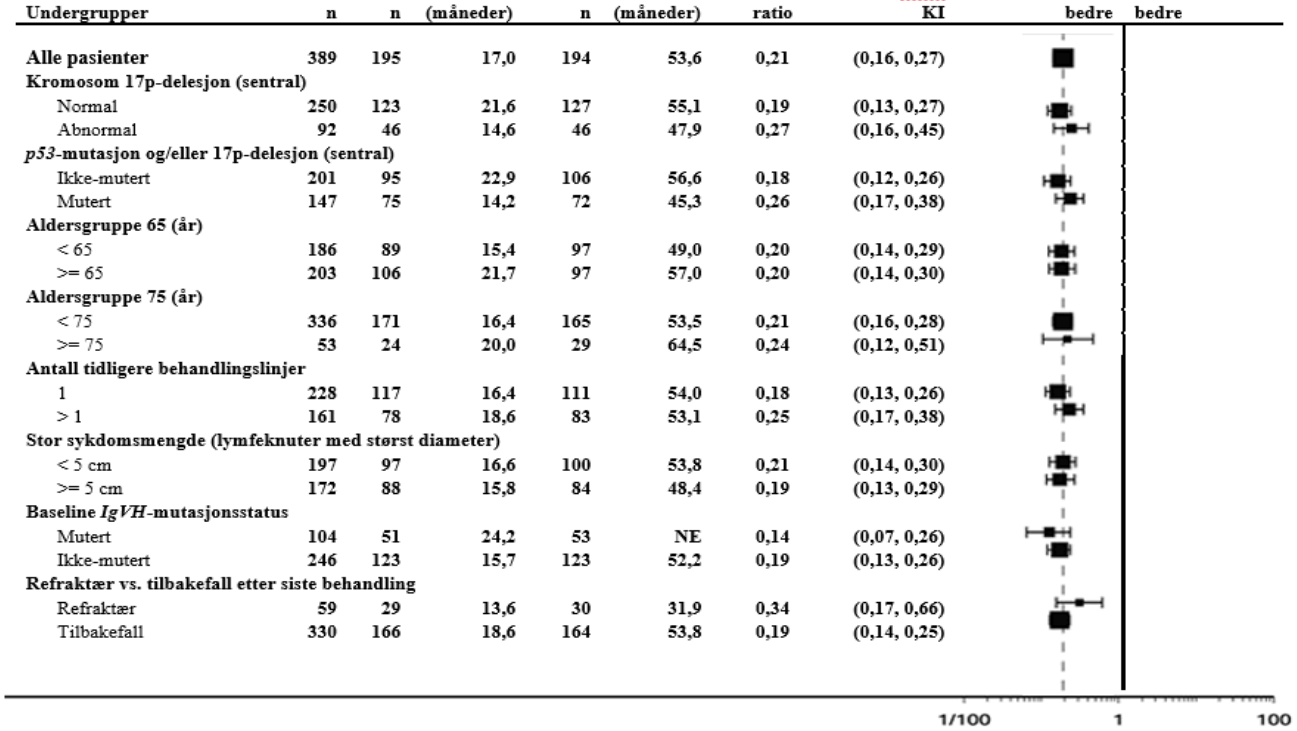


Resultater av undergruppeanalyser

Fordelaktig PFS ble observert hos pasienter i alle undergrupper som fikk venetoklaks + rituksimab sammenlignet med bendamustin + rituksimab, inkludert høyrisiko-pasienter med 17p-delesjon/*TP53*-mutasjon og/eller ikke-mutert *IgVH* (figur 4).

Figur 4: Balansediagram (forest plot) av utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse i undergrupper fra MURANO (data cut-off dato 8. mai 2020) med 59 måneders oppfølging

Undergrupper	Total n	bendamustin + rituksimab (N=195) n	Median (måneder)	venetoklaks + rituksimab (N=194) n	Median (måneder)	Hasard ratio	95 % Wald KI
Alle pasienter	**389**	**195**	**17,0**	**194**	**53,6**	**0,21**	**(0,16, 0,27)**
Kromosom 17p-delesjon (sentral)							
Normal	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13, 0,27)
Abnormal	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16, 0,45)
***p53*-mutasjon og/eller 17p-delesjon (sentral)**							
Ikke-mutert	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12, 0,26)
Mutert	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17, 0,38)
Aldersgruppe 65 (år)							
< 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)
Aldersgruppe 75 (år)							
< 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)
Antall tidligere behandlingslinjer							
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)
Stor sykdomsmengde (lymfeknuter med størst diameter)							
< 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)
Baseline *IgVH*-mutasjonsstatus							
Mutert	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07, 0,26)
Ikke-mutert	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13, 0,26)
Refraktær vs. tilbakefall etter siste behandling							
Refraktær	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17, 0,66)
Tilbakefall	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14, 0,25)



17p-delesjonsstatus ble bestemt basert på sentrale laboratorietestresultater.
Ikke-stratifisert hasard ratio vises på x-aksen med logaritmisk skala.
NE = ikke evaluerbar.

Venetoklaks som monoterapi til behandling av pasienter med KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon – studie M13-982

Sikkerhet og effekt av venetoklaks hos 107 pasienter med tidligere behandlet KLL med 17p-delesjon ble vurdert i en enkeltarmet, åpen multisenterstudie (M13-982). Pasientene fulgte en dosetitreringsplan på 4 til 5 uker som startet på 20 mg og økte til 50 mg, 100 mg, 200 mg og til slutt 400 mg én gang daglig. Pasientene fortsatte å få 400 mg venetoklaks én gang daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet ble observert. Median alder var 67 år (variasjon: 37 til 85 år), 65 % var menn og 97 % var hvite. Median tid siden diagnostisering var 6,8 år (variasjon: 0,1 til 32 år; n=106). Median antall tidligere behandlinger av KLL var 2 (variasjon: 1 til 10 behandlinger), 49,5 % med en nukleosidanalog tidligere, 38 % med rituksimab tidligere og 94 % med en alkylator tidligere (inkludert 33 % med bendamustin tidligere). Ved baseline hadde 53 % av pasientene en eller flere knuter ≥ 5 cm og 51 % hadde ALC ≥ 25 x 10^9/l. Av pasientene var 37 % (34/91) refraktære overfor fludarabin, 81 % (30/37) hadde det ikke-muterte *IgVH*-genet og 72 % (60/83) hadde *TP53*-mutasjon. Median tid med behandling på tidspunktet for evaluering var 12 måneder (variasjon: 0 til 22 måneder).

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig komité (IRC) ved bruk av IWCLLs oppdaterte NCI-WG retningslinjer (2008). Effektresultater er vist i tabell 12. Effektdata for 107 pasienter er presentert med data cut-off dato 30. april 2015. Ytterligere 51 pasienter ble inkludert i en utvidet oppfølging av sikkerhet. Effektresultater vurdert av utprøver for

158 pasienter er presentert med en senere data cut-off dato 10. juni 2016. Median tid med behandling for 158 pasienter var 17 måneder (variasjon: 0 til 34 måneder).

Tabell 12: Effektresultater hos pasienter med tidligere behandlet KLL med 17p-delesjon (studie M13-982)

Endepunkt	**IRC vurdering (n = 107)[a]**	**Utprøvers vurdering (n = 158)[b]**
Data cut-off dato	30. april 2015	10. juni 2016
ORR, % (95 % KI)	79 (70,5, 86,6)	77 (69,9, 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, måneder, median (95 % KI)	NR	27,5 (26,5, NR)
PFS, % (95 % KI) 12-måneders estimat 24-måneders estimat	 72 (61,8, 79,8) NA	 77 (69,1, 82,6) 52 (43, 61)
PFS, måneder, median (95 % KI)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, måneder, median (variasjon)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

[a]En pasient hadde ikke 17p-delesjonen.
[b]Inkluderer 51 tilleggspasienter fra utvidet oppfølging av sikkerhet
KI = konfidensintervall, CR = komplett remisjon, CRi = komplett remisjon med ufullstendig gjenoppbygging av marg, DOR = varighet av respons, IRC = uavhengig komité, nPR = nodulær PR, NA = ikke relevant, NR = ikke oppnådd, ORR = total responsrate, PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = partiell remisjon, TTR = tid til første respons.

Minimal restsykdom (MRD) ble evaluert ved hjelp av flowcytometri hos 93 av 158 pasienter som oppnådde CR, CRi, eller PR med begrenset gjenværende sykdom ved behandling med venetoklaks. Negativ MRD ble definert som et resultat under 0,0001 (< 1 KLL-celle per 10^4 leukocytter i prøven). Tjuesju prosent (42/158) av pasientene var MRD-negative i perifert blod, inkludert 16 pasienter som også var MRD-negative i benmargen.

Venetoklaks som monoterapi til behandling av pasienter med KLL som har sviktet på en hemmer av B-cellereseptor-signalveien– study M14-032

Effekt og sikkerhet av venetoklaks hos pasienter med KLL hvor tidligere behandling med ibrutinib eller idelalisib har sviktet, ble vurdert i en åpen, multisenter, ikke-randomisert fase 2-studie (M14-032). Pasienter fikk venetoklaks via en anbefalt dosetitreringsplan. Pasientene fortsatte å ta 400 mg venetoklaks én gang daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet ble observert.

På tidspunktet for data cut-off (26. juli 2017) var 127 pasienter inkludert og behandlet med venetoklaks. Av disse hadde 91 pasienter tidligere fått behandling med ibrutinib (arm A) og 36 hadde tidligere fått behandling med idelalisib (arm B). Median alder var 66 år (variasjon: 28 til 85 år), 70 % var menn og 92 % var hvite. Median tid siden diagnostisering var 8,3 år (variasjon: 0,3 til 18,5 år, n=96). Kromosomavvik var 11q-delesjon (34 %, 43/127), 17p-delesjon (40 %, 50/126), *TP53*-mutasjon (38 %, 26/68) og ikke-mutert *IgVH* (78 %, 72/92). Ved baseline hadde 41 % av pasientene én eller flere knuter ≥ 5 cm og 31 % hadde ALC ≥ 25 x 10^9/l. Median antall tidligere kreftbehandlinger var 4 (variasjon: 1 til 15) hos ibrutinibbehandlede pasienter og 3 (variasjon: 1 til 11) hos idelalisibbehandlede pasienter. Totalt hadde 65 % av pasientene mottatt nukleosidanalog tidligere, 86 % rituksimab, 39 % andre monoklonale antistoffer og 72 % alkyleringsmidler (inkludert 41 % med bendamustin). På tidspunktet for evaluering var median varighet av behandling med venetoklaks 14,3 måneder (variasjon: 0,1 til 31,4 måneder).

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) i henhold til IWCLLs oppdaterte NCI-WG retningslinjer. Responsvurderinger ble gjennomført uke 8, uke 24 og deretter hver 12. uke.

Tabell 13. Effektresultater som vurdert av utprøver hos pasienter som har sviktet på en hemmer av B-cellereseptor-signalveien (studie M14-032)

Endepunkt	**Arm A (sviktet på ibrutinib) (n = 91)**	**Arm B (sviktet på idelalisib) (n = 36)**	**Totalt (n = 127)**
ORR, % (95 % KI)	65 (54,1, 74,6)	67 (49,0, 81,4)	65 (56,4, 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95 % KI) 12-måneders estimat 24-måneders estimat	 75 (64,7, 83,2) 51 (36,3, 63,9)	 80 (63,1, 90,1) 61 (39,6, 77,4)	 77 (68,1, 83,4) 54 (41,8, 64,6)
PFS, måneder, median (95 % KI)	25 (19,2, NR)	NR (16,4, NR)	25 (19,6, NR)
OS, % (95 % KI) 12-måneders estimat	 91 (82,8, 95,4)	 94,2 (78,6, 98,5)	 92 (85,6, 95,6)
TTR, måneder, median (variasjon)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
17p-delesjon og / eller *TP53*-mutasjonsstatus ORR, % (95 % KI)			
Ja	(n = 28) 61 (45,4, 74,9)	(n = 7) 58 (27,7, 84,8)	(n = 35) 60 (46,6, 73,0)
Nei	(n = 31) 69 (53,4, 81,8)	(n = 17) 71 (48,9, 87,4)	(n = 48) 70 (57,3, 80,1)
KI = konfidensintervall, CR = komplett remisjon, CRi = komplett remisjon med ufullstendig gjenoppbygging av marg, nPR = nodulær PR, NR = ikke oppnådd, ORR = total responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = partiell remisjon, TTR = tid til første respons.			

Effektdata ble ytterligere vurdert av en uavhengig komité (IRC) som viste en kombinert total responsrate (ORR) på 70 % (arm A: 70 %, arm B: 69 %). Én pasient (sviktet på ibrutinib) oppnådde komplett remisjon med ufullstendig gjenoppbygging av marg (CRi). ORR for pasientene med 17p-delesjon og/eller *TP53*-mutasjon var 72 % (33/46) (95 % KI: 56,5, 84,0) i arm A og 67 % (8/12) (95 % KI: 34,9, 90,1) i arm B. For pasientene uten 17p-delesjon og/eller *TP53*-mutasjon var ORR 69 % (31/45) (95 % KI: 53,4, 81,8) i arm A og 71 % (17/24) (95 % KI: 48,9, 87,4) i arm B.

Median total overlevelse (OS) og varighet av respons (DOR) ble ikke nådd med median oppfølging på ca. 14,3 måneder for arm A og 14,7 måneder for arm B.

Tjuefem prosent (32/127) av pasientene var MRD-negative i perifert blod, inkludert 8 pasienter som også var MRD-negative i benmarg.

Akutt myelogen leukemi

Venetoklaks ble undersøkt hos voksne pasienter som var ≥ 75 år, eller som hadde komorbiditeter som utelukket bruk av intensiv induksjonskjemoterapi basert på minst ett av følgende kriterier: baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ytelsesstatus på 2–3 , alvorlig hjerte- eller lungekomorbiditet, moderat nedsatt leverfunksjon, kreatininclearance (CrCl) < 45 ml/min, eller annen komorbiditet.

Venetoklaks i kombinasjon med azacitidin for behandling av pasienter med nylig diagnostisert AML - studie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A var en randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie som vurderte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med azacitidin hos pasienter med nylig diagnostisert AML som var uegnet for intensiv kjemoterapi.

Pasientene i VIALE-A fullførte 3-dagers daglig titreringsplan til en endelig dose på 400 mg én gang daglig under den første 28-dagers behandlingssyklusen (se pkt. 4.2) og fikk deretter venetoklaks 400 mg oralt én gang daglig i påfølgende sykluser. Azacitidin i en dose på 75 mg/m^2 ble administrert enten intravenøst eller subkutant på dag 1-7 i hver 28-dagers syklus med start på syklus 1, dag 1. Under titrering mottok pasientene profylaktisk behandling mot tumorlysesyndrom og ble innlagt på sykehus for overvåking. Når benmargsevaluering bekreftet en remisjon, definert som mindre enn 5 % leukemiblaster med grad 4-cytopeni etter syklus 1-behandling, ble venetoklaks eller placebo avbrutt i opptil 14 dager eller inntil ANC ≥ 500/mikroliter og trombocyttall ≥ 50 × 10^3/mikroliter. For pasienter med resistent sykdom på slutten av syklus 1 ble det utført en benmargsevaluering etter syklus 2 eller 3 og når klinisk indisert. Azacitidin ble gjenopptatt samme dag som venetoklaks eller placebo etter avbrudd (se pkt. 4.2). Dosereduksjon av azacitidin ble implementert i den kliniske studien for håndtering av hematologisk toksisitet (se preparatomtalen for azacitidin). Pasienter fortsatte med behandlingssyklusene til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 431 pasienter ble randomisert: 286 til venetoklaks + azacitidin-armen og 145 til placebo + azacitidin-armen. Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var lik hos venetoklaks + azacitidin og placebo + azacitidin. Totalt var median alder 76 år (variasjon: 49 til 91 år), 76 % var hvite, 60 % var menn og ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 eller 1 for 55 % av pasientene, 2 for 40 % av pasientene og 3 for 5 % av pasientene. 75 % av pasientene hadde *de novo* AML og 25 % sekundær AML. Ved baseline hadde 29 % av pasientene blasttall i benmargen < 30 %, 22 % av pasientene blasttall i benmargen ≥ 30 % til < 50 % og 49 % hadde ≥ 50 % blaster. Intermediær eller ugunstig cytogenetisk risiko var tilstede hos henholdsvis 63 % og 37 % pasienter. Følgende mutasjoner ble identifisert: *TP53*-mutasjoner hos 21 % (52/249), *IDH1* og/eller *IDH2*-mutasjoner hos 24 % (89/372), 9 % (34/372) med *IDH1*, 16 % (58/372) med *IDH2*, 16 % (51/314) med *FLT3* og 18 % (44/249) med *NPM1*.

Det primære effektendepunktet i studien var total overlevelse (OS), målt fra dato for randomisering til død av en hvilken som helst årsak og kombinert CR-rate (komplett remisjon + komplett remisjon med ufullstendig hematologisk restitusjon [CR+CRi]). Median total oppfølging på tidspunktet for evaluering var 20,5 måneder (variasjon: < 0,1 til 30,7 måneder).

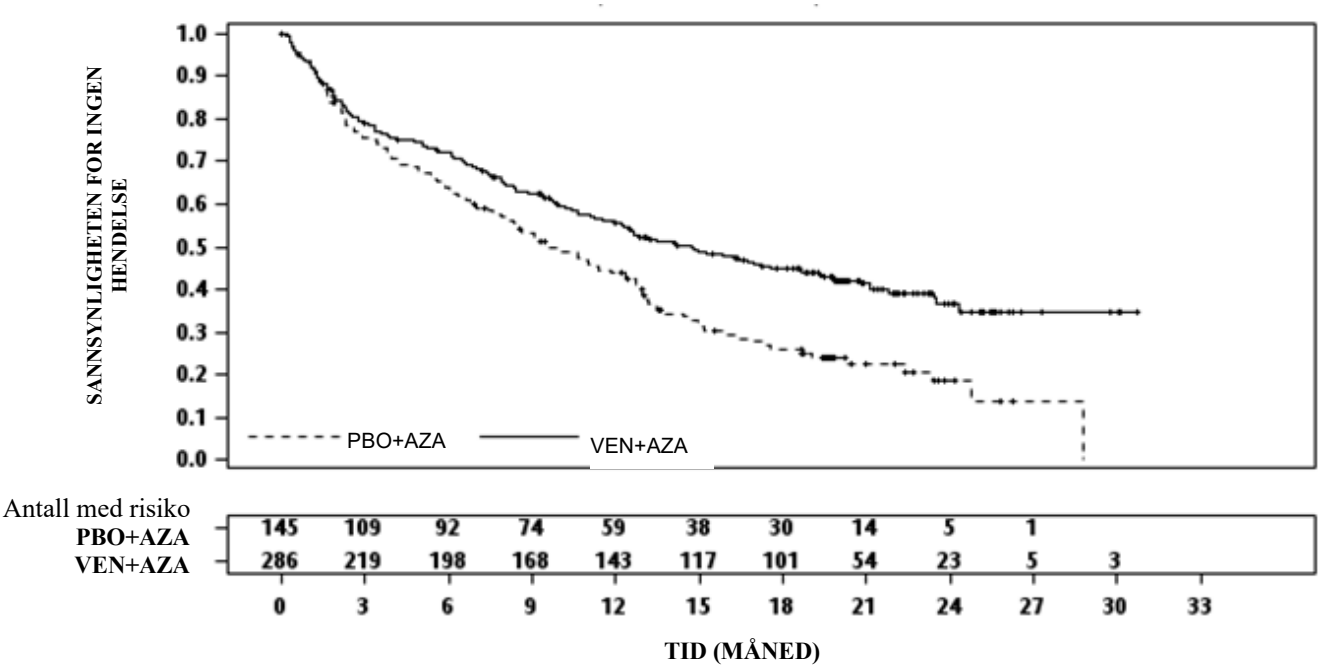
Venetoklaks + azacitidin viste en reduksjon på 34 % i risiko for død sammenlignet med placebo + azacitidin (p < 0,001). Resultater er vist i tabell 14.

Tabell 14: Effektresultater i VIALE-A

Endepunkt	**Venetoklaks + azacitidin**	**Placebo + azacitidin**
Total overlevelse[a]	(N = 286)	(N = 145)
Antall hendelser n (%) Median overlevelse, måneder (95 % KI)	161 (56) 14,7 (11,9, 18,7)	109 (75) 9,6 (7,4, 12,7)
Hasard ratio[b] (95 % KI)	0,66 (0,52, 0,85)	
p-verdi[b]	< 0,001	
CR+CRi rate[c]	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (95 % KI)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
p-verdi[d]	< 0,001	

KI = konfidensintervall, CR = (komplett remisjon) ble definert som absolutt nøytrofiltall > 1000/mikroliter, trombocytter > 100 000/mikroliter, uavhengighet av erytrocyttransfusjon og benmarg med < 5 % blaster. Fravær av sirkulerende blaster og blaster med Auer-staver, fravær av ekstramedullær sykdom, CRi = fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjon.
[a]Kaplan-Meier-estimat ved andre interimanalyse (data cut-off-dato 4. januar 2020).
[b]Hasard ratio-estimat (venetoklaks + azacitidin vs. placebo + azacitidin) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter cytogenetisk risiko (intermediær risiko, ugunstig risiko) og alder (18 til < 75, ≥ 75) som bestemt ved randomisering, p-verdi basert på log-rank-test stratifisert etter samme faktorer.
[c]CR+CRi-rate er fra en planlagt interimanalyse av første 226 pasienter randomisert med 6 måneders oppfølging ved første interimanalyse (data cut-off-dato 1. oktober 2018).
[d]P-verdi er fra Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetisk risiko (intermediær risiko, ugunstig risiko) som bestemt ved randomisering.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i VIALE-A



Viktige sekundære effektendepunkter er vist i tabell 15.

Tabell 15: Ytterligere effektendepunkter i VIALE-A

Endepunkt	**Venetoklaks + azacitidin N = 286**	**Placebo + azacitidin N = 145**
CR-rate		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95 % KI)	(31, 43)	(12, 25)
p-verdi[a]	< 0,001	
Median DOR[b], måneder	17,5	13,3
(95 % KI)	(15,3, -)	(8,5, 17,6)
CR+CRi-rate		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95 % KI)	(61, 72)	(21, 36)
Median DOR[b], måneder	17,5	13,4
(95 % KI)	(13,6, -)	(5,8, 15,5)
CR+CRi rate ved oppstart av syklus 2, n (%)	124 (43)	11 (8)
(95 % KI)	(38, 49)	(4, 13)
p-verdi[a]	< 0,001	
Transfusjonsuavhengighetsrate, trombocytter		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95 % KI)	(63, 74)	(41, 58)
p-verdi[a]	< 0,001	
Transfusjonsuavhengighetsrate, erytrocytter		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95 % KI)	(54, 66)	(27, 44)
p-verdi[a]	< 0,001	
CR+CRi MRD responsrate[d]		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95 % KI)	(19, 29)	(4, 13)
p-verdi[a]	< 0,001	
Hendelsesfri overlevelse		
Antall hendelser, n (%)	191 (67)	122 (84)
Median EFS[e], måneder (95 % KI)	9,8 (8,4, 11,8)	7,0 (5,6, 9,5)
Hasard ratio (95 % KI)[c]	0,63 (0,50, 0,80)	
p-verdi[c]	< 0,001	

KI = konfidensintervall, CR = komplett remisjon, CRi = komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon, DOR = varighet av respons, EFS = hendelsesfri overlevelse, MRD = minimal/målbar restsykdom, n = antall responser eller antall hendelser, - = ikke oppnådd.

CR (komplett remisjon) ble definert som absolutt nøytrofiltall > 1000/mikroliter, trombocytter > 100 000/mikroliter, uavhengighet av erytrocyttransfusjon og benmarg med < 5 % blaster. Fravær av sirkulerende blaster og blaster med Auer-staver, fravær av ekstramedullær sykdom.

Transfusjonsuavhengighet ble definert som en periode på minst 56 påfølgende dager (≥ 56 dager) uten transfusjon etter den første dosen med studielegemiddel og på eller før den siste dosen av studielegemiddel + 30 dager, eller før tilbakefall eller sykdomsprogresjon eller før oppstart av etterbehandlingsterapi avhengig av hva som oppstod først.

[a]P-verdi er fra Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetisk risiko (intermediær risiko, ugunstig risiko) som bestemt ved randomisering.

[b]DOR (varighet av respons) ble definert som tid fra første respons med CR for DOR av CR, fra første respons med CR eller CRi for DOR av CR+CRi, til første dato med bekreftet morfologisk tilbakefall, bekreftet progressiv sykdom eller død på grunn av sykdomsprogresjon, avhengig av hva som forekom først. Median DOR er fra Kaplan-Meier-estimat.
[c]Hasard ratio-estimat (venetoklaks + azacitidin vs. placebo + azacitidin) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter alder (18 til < 75, ≥ 75) og cytogenetisk risiko (intermediær risiko, ugunstig risiko) som bestemt ved randomisering, p-verdi basert på log-rank-test stratifisert etter samme faktorer.
[d] CR+CRi MRD responsrate er definert som % av pasientene som oppnådde en CR eller CRi og demonstrerte en MRD-respons på < 10^{-3} blaster i benmargen som bestemt ved en standardisert, sentral flerfarget flowcytometri-analyse.
[e]Kaplan-Meier-estimat.

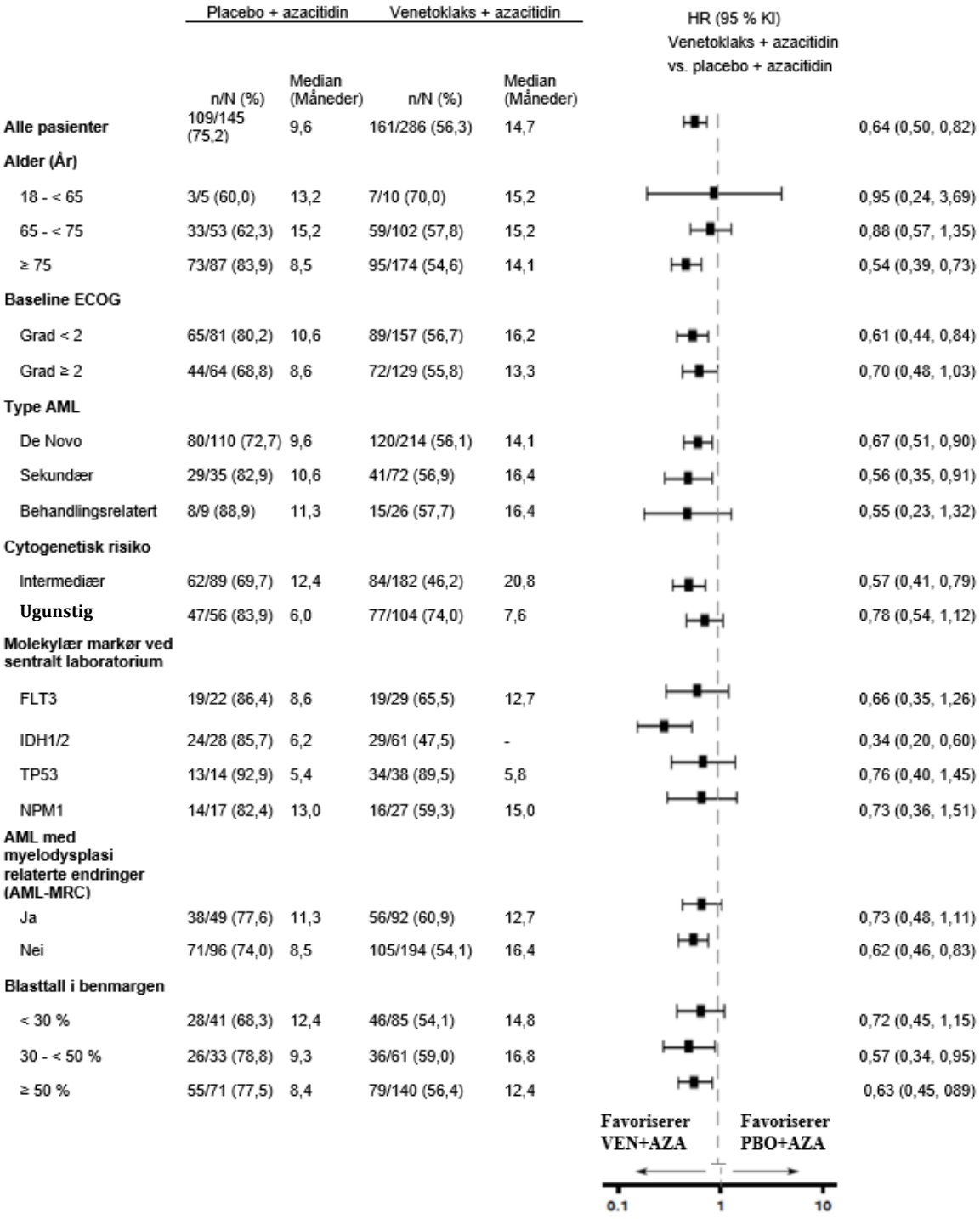
Av pasienter med *FLT3*-mutasjon, var CR+CRi-ratene henholdsvis 72 % (21/29; [95 % KI: 53, 87]) og 36 % (8/22; [95 % KI: 17, 59]) i venetoklaks + azacitidin og placebo + azacitidin-armene (p = 0,021).

Av pasienter med *IDH1/IDH2*-mutasjon, var CR+CRi-ratene henholdsvis 75 % (46/61; [95 % KI: 63, 86]) og 11 % (3/28; [95 % KI: 2, 28]) i venetoklaks + azacitidin og placebo + azacitidin-armene (p < 0,001).

Av pasientene som var RBC-transfusjonsavhengige ved baseline og som var behandlet med venetoklaks + azacitidin, ble 49 % (71/144) transfusjonsuavhengige. Av pasientene som var trombocytt-transfusjonsavhengige ved baseline og som var behandlet med venetoklaks + azacitidin, ble 50 % (34/68) transfusjonsuavhengige.

Median tid til første respons med CR eller CRi var 1,3 måneder (variasjon: 0,6 til 9,9 måneder) med venetoklaks + azacitidin-behandling. Median tid til beste respons med CR eller CRi var 2,3 måneder (variasjon: 0,6 til 24,5 måneder).

Figur 6: Balansediagram (forest plot) over total overlevelse etter undergrupper fra VIALE-A



- = Ikke oppnådd.

For pre-spesifisert sekundærendepunkt OS i mutasjonsundergruppe *IDH1/2*, p < 0,0001 (ikke-stratifisert log-rank-test).

Ikke-stratifisert hasard ratio (HR) vises på x-aksen med logaritmisk skala.

Venetoklaks i kombinasjon med azacitidin eller decitabin for behandling av pasienter med nylig diagnostisert AML - M14-358

Studie M14-358 var en ikke-randomisert fase 1/2 klinisk studie med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin (n = 84) eller decitabin (n = 31) hos pasienter med nylig diagnostisert AML som var uegnet for intensiv kjemoterapi. Pasientene fikk venetoklaks med daglig titrering til endelig dose på 400 mg én gang daglig. Administrasjon med azacitidin i M14-358 var lik som den i den randomiserte studien

VIALE-A. Decitabin ble administrert med en intravenøs dose på 20 mg/m^2 på dag 1-5 i hver 28-dagers syklus som begynte på syklus 1, dag 1.

Median oppfølging var ved 40,4 måneder (variasjon: 0,7 til 42,7 måneder) med venetoklaks + decitabin.

Median alder for pasienter behandlet med venetoklaks + decitabin var 72 år (variasjon: 65-86 år), 87 % var hvite, 48 % menn og 87 % hadde ECOG-skår 0 eller 1. CR+CRi-raten var 74 % (95 % KI: 55, 88) i kombinasjon med decitabin.

Eldre

Av de 194 pasientene med tidligere behandlet KLL som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab var 50 % 65 år eller eldre.

Av de 107 pasientene som ble undersøkt for effekt fra M13-982 studien var 57 % 65 år eller eldre.

Av de 127 pasientene som ble undersøkt for effekt fra M14-032 studien var 58 % 65 år eller eldre.

Av de 352 pasientene som ble undersøkt for sikkerhet fra 3 åpne monoterapistudier var 57 % 65 år eller eldre.

Av de 283 pasientene med nylig diagnostisert AML behandlet i den kliniske studien VIALE-A (venetoklaks + azacitidin-armen), var 96 % ≥ 65 år og 60 % var ≥ 75 år.

Av de 31 pasientene behandlet med venetoklaks i kombinasjon med decitabin i den kliniske studien M14-358, var 100 % ≥ 65 år og 26 % var ≥ 75 år.

Det ble ikke sett noen kliniske relevante forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre og yngre pasienter i kombinasjons- og monoterapistudiene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Venclyxto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved KLL (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Venclyxto i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved AML (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatte orale administreringer ble maksimal plasmakonsentrasjon av venetoklaks nådd 5-8 timer etter dosering. AUC for venetoklaks ved steady-state økte proporsjonalt i doseringsområdet 150-800 mg. Ved fettredusert kost var gjennomsnittlig (± standardavvik) C_{max} for venetoklaks ved steady-state 2,1 ± 1,1 mikrog/ml og AUC_{24} 32,8 ± 16,9 mikrog•t/ml ved doseringen på 400 mg én gang daglig.

Effekt av mat

Administrering sammen med et fettfattig måltid økte eksponeringen av venetoklaks med ca. 3,4 ganger og administering sammen med et fettrikt måltid økte eksponeringen av venetoklaks med 5,1 til 5,3 ganger sammenlignet med fastende tilstand. Det er anbefalt at venetoklaks administreres sammen med et måltid (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Venetoklaks er i stor grad bundet til humant plasmaprotein med ubunden fraksjon i plasma < 0,01 over et konsentrasjonsområde på 1-30 mikromolar (0,87-26 mikrog/ml). Gjennomsnittlig blod/plasma-ratio var 0,57. Populasjonsestimatet for tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd_{ss}/F) for venetoklaks varierte fra 256-321 l hos pasientene.

Biotransformasjon

In vitro studier viste at venetoklaks i hovedsak metaboliseres via cytokrom P450 CYP3A4. M27 ble identifisert som en hovedmetabolitt i plasma med en hemmende aktivitet overfor BCL-2 som er minst 58 ganger lavere enn venetoklaks *in vitro*.

In vitro interaksjonsstudier

Samtidig administrering med CYP- og UGT-substrater

In vitro studier indikerte at venetoklaks hverken er en hemmer eller induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Venetoklaks er en svak hemmer av CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1 *in vitro*, men forventes ikke å føre til klinisk relevant hemming. Venetoklaks er ikke en hemmer av UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7.

Samtidig administrering med transportersubstrater/-hemmere

Venetoklaks er både et P-gp- og BCRP-substrat og en P-gp- og BCRP-hemmer og en svak OATP1B1-hemmer *in vitro* (se pkt. 4.5). Venetoklaks forventes ikke å hemme OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Populasjonsestimatet for terminalfase eliminasjonshalveringstid for venetoklaks var ca. 26 timer. Venetoklaks viser minimal akkumulering med akkumuleringsratio på 1,30-1,44. Etter en enkel oral administrasjon av 200 mg radiomerket [^{14}C]-venetoklaks til friske personer ble > 99,9 % av dosen gjenfunnet i feces og < 0,1 % av dosen ble utskilt i urin innen 9 dager. Uendret venetoklaks sto for 20,8 % av den administrerte radioaktive dosen som ble utskilt i feces. Farmakokinetikken til venetoklaks endrer seg ikke over tid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 321 personer med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 60 og < 90 ml/min), 219 personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 30 og < 60 ml/min), 5 personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 15 og < 30 ml/min) og 224 personer med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/min) er eksponering av venetoklaks hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon tilsvarende som ved normal nyrefunksjon. Farmakokinetikken til venetoklaks er ikke undersøkt hos personer med CrCl < 15 ml/min eller hos dialysepasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 74 personer med lett nedsatt leverfunksjon, 7 personer med moderat nedsatt leverfunksjon og 442 personer med normal leverfunksjon er eksponering av venetoklaks hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon tilsvarende som ved normal leverfunksjon. Lett nedsatt leverfunksjon ble definert som normal total bilirubin og aspartattransaminase (ASAT) > øvre normalgrense (ULN) eller total bilirubin > 1,0 til

1,5 ganger ULN, moderat nedsatt leverfunksjon som total bilirubin > 1,5 til 3,0 ganger ULN og alvorlig nedsatt leverfunksjon som total bilirubin > 3,0 ULN.

I en dedikert studie på nedsatt leverfunksjon var C_{max} og AUC for venetoklaks hos pasienter med lett (Child-Pugh A, n = 6) eller moderat (Child-Pugh B, n = 6) nedsatt leverfunksjon tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon, etter å ha mottatt én 50 mg enkeltdose med venetoklaks. Hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C, n = 5) nedsatt leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{max} for venetoklaks tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon, men AUC_{inf} for venetoklaks var i gjennomsnittet 2,7 ganger høyere (variasjon: ingen endring til 5 ganger høyere) enn hos pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Effekter av alder, kjønn, vekt og etnisitet

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har alder, kjønn og vekt ikke noen effekt på clearance av venetoklaks. Eksponeringen er 67 % høyere hos asiatiske personer sammenlignet med ikke-asiatiske personer. Denne forskjellen anses ikke som klinisk relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteter observert i dyrestudier med venetoklaks inkluderte doseavhengig reduksjon i lymfocytter og antall røde blodceller. Begge effektene var reversible ved seponering av dosering med venetoklaks, med gjenvinning av lymfocytter 18 uker etter behandling. Både B- og T-celler ble påvirket, men den mest signifikante reduksjonen forekom med B-celler.

Venetoklaks forårsaket også enkeltcellenekrose i forskjellige vev, inkludert galleblæren og eksokrin pankreas, uten tegn på ødeleggelse av vevsintegritet eller organdysfunksjon. Disse funnene var av minimal til beskjeden størrelsesorden.

Etter ca. 3 måneder med daglig dosering hos hunder forårsaket venetoklaks progressiv hvit misfarging av pelsen på grunn av tap av melaninpigment i pelsen.

Karsinogenitet/gentoksisitet

Venetoklaks og den humane M27 hovedmetabolitten var ikke karsinogene i en 6-måneders karsinogenitetsstudie på transgene (Tg.rasH2) mus ved orale doser opp til 400 mg/kg/dag med venetoklaks og med et enkeltdosenivå på 250 mg/kg/dag for M27. Eksponeringsmargin (AUC) i forhold til klinisk AUC ved 400 mg/dag, var ca. 2-ganger høyere for venetoklaks og 5,8-ganger høyere for M27.

Venetoklaks var ikke gentoksisk i bakteriell mutagenitetstest, *in vitro* kromosomavvikstest og *in vivo* mikronukleustest hos mus. M27-metabolitten var negativ for gentoksisitet i bakteriell mutagenitetstest og kromosomavvikstest.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen påvirkning på fertilitet ble observert i fertilitetsstudier eller studier på tidlig embryoutvikling hos mus av både hann- og hunnkjønn. Testikkeltoksisitet (tap av kjønnsceller) ble observert i generelle toksisitetsstudier hos hunder ved eksponeringer på 0,5 til 18 ganger human AUC-eksponering ved en dose på 400 mg. Reversibilitet av dette funnet er ikke vist.

I embryo-føtale utviklingsstudier hos mus ble venetoklaks forbundet med økt postimplantasjonstap og lavere føtal kroppsvekt ved eksponeringer på 1,1 ganger human AUC-eksponering ved en dose på 400 mg. Den humane hovedmetabolitten M27 ble assosiert med postimplantasjonstap og resorpsjon ved eksponeringer omtrent 9-ganger den humane M27-AUC-eksponeringen ved en 400 mg dose med venetoklaks. Hos kaniner var venetoklaks toksisk for mordyret, men viste ingen føtal toksisitet ved eksponeringer på 0,1 ganger human AUC-eksponering ved en 400 mg dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Kopovidon (K 28)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt (E341 (ii))

Filmdrasjering

Jernoksid, gult (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Kopovidon (K 28)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt (E341 (ii))

Filmdrasjering

Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Kopovidon (K 28)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt (E341 (ii))

Filmdrasjering

Jernoksid, gult (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
2 år.

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
2 år.

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Venclyxto filmdrasjerte tabletter leveres i PVC/PE/PCTFE aluminiumsblistere som inneholder enten 1, 2 eller 4 filmdrasjerte tabletter.

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
Filmdrasjerte tabletter leveres i esker som inneholder enten 10 eller 14 tabletter (i blistere med 2 tabletter).

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
Filmdrasjerte tabletter leveres i esker som inneholder enten 5 eller 7 tabletter (i blistere med 1 tablett).

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
Filmdrasjerte tabletter leveres i esker som inneholder enten 7 (i blistere med 1 tablett) eller 14 tabletter (i blistere med 2 tabletter), eller en multipakning som inneholder 112 tabletter (4 x 28 tabletter (i blistere med 4 tabletter)).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. desember 2016
Dato for siste fornyelse: 6. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Venclyxto i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen og myndighetene i de enkelte land være enige om opplæringsmateriellets innhold og format, inkludert kommunikasjon, distribusjon og alle andre aspekter av aktiviteten.

Hensikten med opplæringsmateriellet er å:

- Informere hematologer om risikoen for tumorlysesyndrom (TLS), viktigheten av å følge anbefalt dosetitreringsplan og TLS risikominimeringstiltak for Venclyxto i den oppdaterte preparatomtalen.
- Informere hematologer om å gi alle pasienter pasientkortet, som inneholder en liste over symptomer på TLS som vil gjøre pasienter oppmerksomme på å søke øyeblikkelig hjelp i tilfelle de oppstår, samt råd om hva pasienten kan gjøre for å forhindre TLS.

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland hvor Venclyxto markedsføres skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner, som forventes å enten forskrive, utlevere eller bruke Venclyxto, får tilgang til følgende opplæringsmateriell:

- Opplæringsmateriell til lege
- Informasjon til pasient

Opplæringsmateriell til lege:

- Preparatomtale
- Pasientkort

- **Pasientkort:**
  - Kontaktinformasjon til forskriver og pasient
  - Veiledning til pasienter om hvordan de kan redusere risikoen for TLS
  - Liste over TLS symptomer som vil gjøre pasienter oppmerksomme på å søke øyeblikkelig hjelp i tilfelle de oppstår
  - Veiledning til pasienten om å alltid ha med seg pasientkortet og dele det med helsepersonell involvert i deres behandling og omsorg (dvs. legevaktleger, etc.)
  - Informasjon til behandlende lege om risikoen for TLS forbundet med bruk av venetoklaks.

Informasjon til pasient:

- Pakningsvedlegg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 5 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 7 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 10 mg tabletter
venetoklaks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 5 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

5 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 7 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 50 mg tabletter
venetoklaks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 7 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg tabletter
venetoklaks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (pakning for 7 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din om **morgenen** sammen med et måltid og vann. Drikk 1,5-2 liter vann hver dag.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE - Multipakning - (med blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 112 (4 x 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ESKE - multipakning – (uten blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta dosen din til samme tid hver dag sammen med et måltid og vann.
Les pakningsvedlegget før bruk. Det er viktig at du følger alle instruksene i avsnittet «Hvordan du bruker Venclyxto».

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1138/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

venclyxto 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter
Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter
Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter
venetoklaks

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Venclyxto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Venclyxto
3. Hvordan du bruker Venclyxto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Venclyxto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Venclyxto er og hva det brukes mot

Hva Venclyxto er
Venclyxto er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet venetoklaks. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles «BCL-2-hemmere».

Hva Venclyxto brukes mot
Venclyxto brukes til å behandle voksne med:
- kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Venclyxto kan bli gitt sammen med andre legemidler eller alene.
- akutt myelogen leukemi (AML). Venclyxto vil bli gitt sammen med andre legemidler.

KLL er en krefttype som rammer de hvite blodcellene som kalles lymfocytter og lymfeknutene. Ved KLL øker antallet lymfocytter for fort og de lever for lenge, slik at det blir for mange av dem i blodet.

AML er en krefttype som rammer de hvite blodceller som kalles myeloide celler. Ved AML formerer myeloide blodceller seg og vokser svært raskt i benmargen og blodet, slik at det blir for mange av dem og ikke nok røde blodceller i blodet.

Hvordan Venclyxto virker
Venclyxto virker ved å blokkere et protein i kroppen som kalles «BCL-2». Dette proteinet finnes i store mengder i noen kreftceller, og hjelper kreftcellene til å overleve. Blokkering av dette proteinet bidrar til å drepe og redusere antallet kreftceller. Det forsinker også forverring av sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Venclyxto

Bruk ikke Venclyxto dersom:
- du er allergisk overfor virkestoffet venetoklaks eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- du har KLL og tar noen av legemidlene som er listet opp nedenfor når du starter på behandling og mens dosen din gradvis økes (vanligvis i løpet av 5 uker). Dette er fordi alvorlige og livstruende hendelser kan forekomme når Venclyxto tas sammen med disse legemidlene:

    - itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol mot soppinfeksjoner
    - klaritromycin mot bakterieinfeksjoner
    - ritonavir mot hiv-infeksjon

    Snakk med legen din om du kan begynne å ta disse legemidlene igjen når dosen din med Venclyxto er økt til maksimal standarddose.

- du tar et plantebasert legemiddel kalt johannesurt mot depresjon. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Venclyxto dersom du er usikker på dette.

Det er viktig at du snakker med lege, apotek eller sykepleier om alle legemidlene du bruker, inkludert reseptpliktige og reseptfrie legemidler, vitaminer og urtemidler. Legen din kan be deg om å slutte å bruke enkelte legemidler når du begynner å bruke Venclyxto, og de første dagene eller ukene når dosen din økes til maksimal standarddose.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Venclyxto dersom:

- du har problemer med nyrene, fordi du kan ha økt risiko for en bivirkning kalt tumorlysesyndrom
- du har problemer med leveren, da dette kan øke risikoen for bivirkninger. Legen din kan redusere dosen din med Venclyxto.
- du tror at du har en infeksjon eller har hatt en langvarig eller tilbakevendende infeksjon
- du skal ta en vaksine.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg eller du er usikker.

Tumorlysesyndrom
Enkelte personer kan utvikle unormale verdier av noen salter i kroppen (slik som kalium og urinsyre) på grunn av den raske nedbrytingen av kreftceller under behandling. Dette kan føre til endringer i nyrefunksjonen, unormal hjerterytme eller krampeanfall. Dette kalles tumorlysesyndrom. Risikoen for å få tumorlysesyndrom er i løpet av de første dagene eller ukene av behandlingen med Venclyxto etter hvert som du øker dosen.

Hvis du har KLL
Lege, apotek eller sykepleier vil ta blodprøver for å sjekke for tumorlysesyndrom.

Legen vil også gi deg legemidler som forebygger opphopning av urinsyre i kroppen før du starter behandling med Venclyxto.

Inntak av rikelig med vann, minst 1,5 til 2 liter hver dag, bidrar til å fjerne nedbrytningsstoffer fra kreftcellene fra kroppen gjennom urinen, og kan redusere sjansen for at du får tumorlysesyndrom (se avsnitt 3).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av symptomene på tumorlysesyndrom som er listet opp i avsnitt 4.

Dersom du har risiko for tumorlysesyndrom kan du få behandling på sykehus, slik at du kan få intravenøs væsketilførsel ved behov, hyppigere blodprøver og undersøkes for bivirkninger. Dette for å kunne vurdere om det er sikkert å fortsette behandlingen med dette legemidlet.

Hvis du har AML
Du kan bli behandlet på sykehus, og lege eller sykepleier vil sørge for at du får nok vann/væske og gi deg legemidler som skal forhindre opphopning av urinsyre i kroppen. De vil også ta blodprøver før du begynner å ta Venclyxto, mens dosen din økes og når du begynner å ta den fulle dosen.

Barn og ungdom
Venclyxto skal ikke brukes hos barn og ungdom, da det ikke er undersøkt i disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Venclyxto
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler, da disse kan øke eller redusere mengden av venetoklaks i blodet:

- legemidler mot soppinfeksjoner – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol
- antibiotika til behandling av bakterieinfeksjoner – ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin eller rifampicin
- legemidler til forebygging av krampeanfall eller til behandling av epilepsi – karbamazepin, fenytoin
- legemidler mot hiv-infeksjon – efavirenz, etravirin, ritonavir
- legemidler til behandling av økt blodtrykk eller angina – diltiazem, verapamil
- legemidler som senker kolesterolverdiene i blodet – kolestyramin, kolestipol, kolesevelam
- et legemiddel til behandling av en tilstand i lungene kalt pulmonal arteriell hypertensjon - bosentan
- et legemiddel til behandling av søvnforstyrrelser (narkolepsi) kalt modafinil
- et plantebasert legemiddel kalt johannesurt

Legen kan endre dosen din med Venclyxto.

Snakk med lege dersom du bruker noen av følgende legemidler, da Venclyxto kan påvirke hvordan disse virker:

- legemidler som forhindrer blodpropp, som warfarin, dabigatran
- et legemiddel til behandling av hjerteproblemer kalt digoksin
- et legemiddel mot kreft kalt everolimus
- et legemiddel til forebygging av organavstøtning kalt sirolimus
- legemidler som reduserer kolesterolnivået i blodet kalt statiner

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, naturlegemidler og kosttilskudd. Dette er fordi Venclyxto kan påvirke måten andre legemidler virker på. Andre legemidler kan også påvirke måten Venclyxto virker på.

Inntak av Venclyxto sammen med mat og drikke
Ikke spis grapefruktprodukter, pomerans (bitter appelsinlignende frukt, ofte brukt i marmelader) eller stjernefrukt (carambola) når du bruker Venclyxto. Dette omfatter å spise, drikke juicen eller å ta et kosttilskudd som kan inneholde disse. Dette er fordi de kan øke mengden av venetoklaks i blodet.

Graviditet
- Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Venclyxto skal ikke brukes under graviditet. Det finnes ingen informasjon om sikkerheten av venetoklaks hos gravide kvinner.

Prevensjon
- Kvinner i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 30 dager etter at de har tatt Venclyxto for å unngå å bli gravid. Dersom du bruker hormonelle p-piller eller andre

hormonelle prevensjonsmidler må du bruke en barrieremetode i tillegg (som kondom), da effekten av hormonelle p-piller eller andre hormonelle prevensjonsmidler kan bli påvirket av Venclyxto.
- Snakk med legen din umiddelbart dersom du blir gravid når du tar dette legemidlet.

Amming
Du skal ikke amme når du tar dette legemidlet. Det er ukjent om virkestoffet i Venclyxto blir skilt ut i morsmelk.

Fertilitet
Basert på funn hos dyr kan Venclyxto føre til infertilitet hos menn (lite eller ingen sperm). Dette kan påvirke mannens evne til å gjøre en kvinne gravid. Snakk med legen din om oppbevaring av sperm før du starter på behandling med Venclyxto.

Kjøring og bruk av maskiner
Du kan føle deg trøtt eller svimmel etter å ha tatt Venclyxto, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner. Dersom dette oppstår, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Venclyxto inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Venclyxto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Hvis du har KLL
Behandlingen din med Venclyxto starter med en lav dose i 1 uke. Legen vil gradvis øke dosen i løpet av de neste 4 ukene til maksimal standarddose. I løpet av de første 4 ukene vil du få en ny pakning hver uke.

- startdosen er 20 mg (2 tabletter à 10 mg) én gang daglig i 7 dager.
- dosen økes til 50 mg (1 tablett à 50 mg) én gang daglig i 7 dager.
- dosen økes til 100 mg (1 tablett à 100 mg) én gang daglig i 7 dager.
- dosen økes til 200 mg (2 tabletter à 100 mg) én gang daglig i 7 dager.
- dosen økes til 400 mg (4 tabletter à 100 mg) én gang daglig i 7 dager.
    - Når du får behandling med Venclyxto alene, kan du fortsette med en daglig dose på 400 mg, som er standarddosen, så lenge det er nødvendig.
    - Når du får behandling med Venclyxto sammen med rituksimab, kan du fortsette med 400 mg daglig i 24 måneder.
    - Når du får behandling med Venclyxto sammen med obinutuzumab, kan du fortsette med 400 mg daglig i ca. 10 måneder.

Det kan hende dosen din må endres på grunn av bivirkninger. Legen vil fortelle deg hvilken dose du skal ta.

Hvis du har AML
Behandlingen din med Venclyxto starter med en lavere dose. Legen vil gradvis øke dosen hver dag de første 3 dagene. Etter 3 dager vil du få full standarddose. Dosen (tabletter) tas én gang daglig.

Doser er oppført i tabellen nedenfor

Dag	Daglig dose med Venclyxto
1	100 mg (Én tablett på 100 mg)
2	200 mg (To tabletter på 100 mg)
3 og videre	400 mg (Fire tabletter på 100 mg)

Legen vil gi deg Venclyxto i kombinasjon med et annet legemiddel (azacitidin eller decitabin).
Du vil fortsette å ta Venclyxto i full dose inntil AML enten blir verre eller du ikke kan ta Venclyxto fordi den fører til alvorlige bivirkninger.

Hvordan du bruker Venclyxto
- Ta tablettene sammen med mat til omtrent samme tid hver dag
- Svelg tablettene hele med et glass vann
- Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles
- I løpet av de første dagene eller ukene av behandlingen når du øker dosen, bør du ta tablettene om morgenen, noe som er til hjelp i forhold til eventuelle behov for blodprøver.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Venclyxto, skal du ikke ta en ekstra dose den dagen. Ta den neste dosen til vanlig tid neste dag. Snakk med legen din dersom du har problemer med å ta dette legemidlet.

Drikk rikelig med vann

Hvis du har KLL
Det er svært viktig at du drikker rikelig med vann når du tar Venclyxto i løpet av de første 5 ukene av behandlingen. Dette vil bidra til å fjerne nedbrytningsstoffer fra kreftcellene fra blodet via urinen.

Du bør begynne å drikke minst 1,5 til 2 liter vann daglig 2 dager før du starter med Venclyxto. Dette kan også bestå av alkoholfrie og koffeinfrie drikker, men ikke juice fra grapefrukt, pomerans eller stjernefrukt (carambola). Du bør fortsette å drikke minst 1,5 til 2 liter vann den dagen du starter med Venclyxto. Drikk tilsvarende mengde vann (minst 1,5 til 2 liter daglig) to dager før og den dagen du øker dosen.

Dersom legen din tror du har risiko for tumorlysesyndrom, kan du behandles på sykehus slik at du kan få intravenøs væsketilførsel ved behov, hyppigere blodprøver og undersøkes for bivirkninger. Dette for å kunne vurdere om det er sikkert å fortsette behandlingen med dette legemidlet.

Hvis du har AML
Det er svært viktig at du drikker rikelig med vann når du tar Venclyxto, særlig ved oppstart av behandlingen og ved økning av dosen. Å drikke vann vil bidra til å fjerne nedbrytningsstoffer fra kreftcellene fra blodet via urinen. For å sikre at dette skjer, vil lege eller sykepleier gi deg væske inn i blodåren dersom det er nødvendig, hvis du er på sykehuset.

Dersom du tar for mye av Venclyxto
Snakk med lege, apotek eller sykepleier, eller dra til sykehuset umiddelbart dersom du tar for mye av Venclyxto. Ta med deg tablettene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Venclyxto
- Dersom det er mindre enn 8 timer siden du vanligvis skulle ha tatt dosen din, skal du ta den så snart som mulig.
- Dersom det er mer enn 8 timer siden du vanligvis skulle ha tatt dosen din, skal du ikke ta dosen den dagen. Fortsett med vanlig dosering neste dag.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Ikke avbryt behandlingen med Venclyxto
Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet med mindre legen din har bestemt det. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Tumorlysesyndrom (vanlige – kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Slutt å ta Venclyxto og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen symptomer på tumorlysesyndrom:
- feber eller frysninger
- sykdomsfølelse eller er dårlig (kvalme eller oppkast)
- føler deg forvirret
- føler deg kortpustet
- uregelmessige hjerteslag
- mørk eller blakket urin
- uvanlig trøtthet
- muskelsmerter eller vonde ledd
- kramper eller krampeanfall
- magesmerter og oppblåst mage

Lavt antall hvite blodceller (nøytropeni) og infeksjoner (svært vanlige – kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Legen din vil undersøke antallet blodceller under behandlingen med Venclyxto. Et lavt antall hvite blodceller kan øke risikoen for infeksjon. Tegn på dette kan være feber, frysninger, føle seg svak eller forvirret, hoste, smerte eller brennende følelse ved vannlating. Noen infeksjoner, som lungebetennelse eller infeksjon i blodet (sepsis), kan være alvorlige og føre til dødsfall. Snakk med lege umiddelbart dersom du har tegn på en infeksjon når du tar dette legemidlet.

Snakk med lege dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Hvis du har KLL
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- lungebetennelse
- infeksjoner i øvre luftveier – tegn på dette kan være rennende nese, sår hals eller hoste
- diaré
- sykdomsfølelse eller er syk (kvalme eller oppkast)
- forstoppelse
- trøtthet (fatigue)

Blodprøver kan også vise
- redusert antall røde blodceller
- redusert antall hvite blodceller kalt lymfocytter
- økt kaliumnivå
- økt nivå av et salt (elektrolytt) i kroppen som kalles fosfat
- redusert kalsiumnivå

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- alvorlig infeksjon i blodet (sepsis)
- urinveisinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)

Blodprøver kan også vise:
- økt kreatininnivå
- økt urinstoffnivå

Hvis du har AML
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- sykdomsfølelse eller uvelhet (kvalme eller oppkast)
- diaré
- munnsår
- føle seg sliten eller svak
- infeksjon i lungene eller blodet
- redusert appetitt
- leddsmerter
- svimmelhet eller besvimelse
- hodepine
- kortpustethet
- blødning
- lavt blodtrykk
- urinveisinfeksjon
- vekttap
- smerter i buken (abdominale smerter)

Blodprøver kan også vise
- redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- redusert antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- økt nivå av total bilirubin
- lave nivåer av kalium i blodet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- gallestener eller infeksjon i galleblæren

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Venclyxto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisteret etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Venclyxto

Virkestoffet er venetoklaks.
- Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter: Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg venetoklaks.
- Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter: Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg venetoklaks.
- Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter: Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg venetoklaks.

De andre innholdsstoffene er:
- I tablettkjernen: kopovidon (K 28), polysorbat 80 (E433), kolloidal vannfri silika (E551), vannfritt kalsiumhydrogenfosfat (E341 (ii)), natriumstearylfumarat.

I filmdrasjeringen:
- Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter: gult jernoksid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter: gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).
- Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter: gult jernoksid (E172), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b).

Hvordan Venclyxto ser ut og innholdet i pakningen

Venclyxto 10 mg filmdrasjert tablett er lys gul, rund, 6 mm i diameter, preget med V på den ene siden og 10 på den andre.
Venclyxto 50 mg filmdrasjert tablett er beige, avlang, 14 mm lang, preget med V på den ene siden og 50 på den andre.
Venclyxto 100 mg filmdrasjert tablett er lys gul, avlang, 17,2 mm lang, preget med V på den ene siden og 100 på den andre.

Venclyxto tabletter leveres i blisterpakninger som er pakket i esker med:

Venclyxto 10 mg filmdrasjerte tabletter:
- 10 tabletter (5 blistere hver med 2 tabletter)
- 14 tabletter (7 blistere hver med 2 tabletter)

Venclyxto 50 mg filmdrasjerte tabletter:
- 5 tabletter (5 blistere hver med 1 tablett)
- 7 tabletter (7 blistere hver med 1 tablett)

Venclyxto 100 mg filmdrasjerte tabletter:
- 7 tabletter (7 blistere hver med 1 tablett)
- 14 tabletter (7 blistere hver med 2 tabletter)
- 112 (4 x 28) tabletter (4 esker med 7 blistere hver med 4 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.