

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 10 mg Filmtabletten
Venclyxto 50 mg Filmtabletten
Venclyxto 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Venclyxto 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax.

Venclyxto 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax.

Venclyxto 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Venclyxto 10 mg Filmtablette

Hellgelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 6 mm sowie der Prägung „V“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

Venclyxto 50 mg Filmtablette

Beige, oblonge, bikonvexe, 14 mm lange und 8 mm breite Tablette mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite.

Venclyxto 100 mg Filmtablette

Hellgelbe, oblonge, bikonvexe, 17,2 mm lange und 9,5 mm breite Tablette mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss über einen Zeitraum von 5 Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erhöht werden.

Tabelle 1: Aufdosierungsschema

Woche	Tagesdosis von Venclyxto
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 und danach	400 mg

Der 5-wöchige Aufdosierungsplan ist so konzipiert, dass eine schrittweise Verringerung der Tumorlast (*Debulking*) und des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) erreicht wird.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.

Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms

Venclyxto kann zu einer raschen Verkleinerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS). Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast (z. B. Lymphknoten mit ≥ 5 cm Durchmesser oder hohe absolute Lymphozytenzahl [*absolute lymphocyte count*, $ALC \geq 25 \times 10^9/l$]) ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 80 ml/min) noch weiter. Das Risiko kann sinken, wenn die Tumorlast unter Behandlung mit Venetoclax abnimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels CT) erfolgen. Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden. Zur Prophylaxe sollten die unten stehenden Maßnahmen befolgt werden. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten die Maßnahmen intensiviert werden.

Flüssigkeitszufuhr

Um das Risiko eines TLS zu reduzieren, sollten die Patienten während der Aufdosierungsphase ausreichend hydratisiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ab 2 Tage vor, und während der gesamten Aufdosierungsphase täglich reichlich Wasser zu trinken. Insbesondere sollten die Patienten an den 2 Tagen vor und am Tag der ersten Dosisgabe, sowie bei jeder nachfolgenden Dosiserhöhung angewiesen werden, täglich 1,5 bis 2 l Wasser zu trinken. Je nach Risiko eines TLS oder bei Patienten, bei denen durch orale Aufnahme kein ausreichendes Flüssigkeitsniveau aufrechterhalten werden kann, sollte die Hydratisierung intravenös erfolgen.

Harnsäuresenkende Arzneimittel

Patienten, die einen hohen Harnsäurespiegel aufweisen oder bei denen das Risiko eines TLS besteht, sollten 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax harnsäuresenkende Arzneimittel erhalten. Diese Behandlung kann während der Aufdosierungsphase fortgesetzt werden.

Laboruntersuchungen

Vor Dosisgabe: Bei allen Patienten sollten vor Gabe der ersten Dosis laborchemische Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Nierenfunktion zu beurteilen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu behandeln. Laborchemische Blutuntersuchungen sollten während der Titrationsphase vor jeder nachfolgenden Dosiserhöhung erneut durchgeführt werden.

Nach Dosisgabe: Bei Patienten, bei denen ein TLS-Risiko besteht, sollten die Werte der laborchemischen Blutuntersuchungen 6 bis 8 Stunden sowie 24 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax kontrolliert werden. Bei auffälligen Elektrolytwerten sollte umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Die nächste Dosis von Venetoclax sollte erst verabreicht werden, nachdem die 24-Stunden-Werte der laborchemischen Blutuntersuchungen ausgewertet wurden. Bei der 50 mg Dosis und bei Patienten, die bei nachfolgenden Dosiserhöhungen weiterhin ein Risiko aufweisen, sollte derselbe Überwachungsplan befolgt werden.

Hospitalisierung

Je nach Beurteilung durch den Arzt kann bei einigen Patienten, insbesondere bei solchen mit einem erhöhten TLS-Risiko, am Tag der ersten Dosisgabe von Venetoclax eine Hospitalisierung erforderlich sein, um eine intensivere Prophylaxe und Überwachung in den ersten 24 Stunden sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hospitalisierung bei nachfolgenden Dosierhöhungen sollte auf der Basis einer erneuten Risikobeurteilung in Betracht gezogen werden.

Dosisanpassungen bei einem Tumorlysesyndrom

Weist ein Patient veränderte Werte bei laborchemischen Blutuntersuchungen auf, die auf ein TLS hindeuten, sollte am nächsten Tag keine Dosis von Venetoclax verabreicht werden. Bilden sich diese innerhalb von 24 - 48 Stunden nach der letzten Dosis zurück, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei klinischen TLS-Fällen oder Veränderungen der laborchemischen Blutwerte, bei denen die Normalisierung länger als 48 Stunden dauert, sollte die Behandlung mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle 2). Bei Wiederaufnahme, der wegen eines TLS unterbrochenen Behandlung mit Venetoclax, sollten die Anweisungen zur Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (siehe oben „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“) befolgt werden.

Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten

Bei jeder nicht-hämatologischen Toxizität vom Grad 3 oder 4, Neutropenie vom Grad 3 oder 4 mit Infektion oder Fieber oder hämatologischer Toxizität vom Grad 4 mit Ausnahme von Lymphopenie sollte die Behandlung mit Venetoclax abgesetzt werden. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert (Normalisierung) gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei erneutem Auftreten von Toxizität und allen nachfolgenden Fällen von Toxizität sollten die Empfehlungen zur Dosisreduzierung in Tabelle 2 befolgt werden, wenn die Behandlung mit Venetoclax nach der Normalisierung wieder aufgenommen wird. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosisreduzierung erfolgen. Bei Patienten, bei denen eine Dosisreduzierung auf unter 100 mg über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen erforderlich ist, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax in Betracht gezogen werden.

Tabelle 2: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten

Dosis bei Behandlungsunterbrechung, mg	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Die angepasste Dosis sollte 1 Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.	

Bei Patienten, bei denen die Behandlung während der ersten 5 Wochen der Aufdosierungsphase länger als 1 Woche bzw. im Falle einer Tagesdosis von 400 mg länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, sollte das TLS-Risiko erneut beurteilt werden, um zu bestimmen, ob ein erneuter Behandlungsbeginn mit einer verringerten Dosis notwendig ist (z. B. alle oder einige Aufdosierungsschritte; siehe Tabelle 2).

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase und für andere Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.5) erhöhen.

Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase

Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Titrationsdosen von Venetoclax mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nach Beendigung der Aufdosierungsphase

Bei Patienten, die eine stabile Tagesdosis von Venclyxto erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50 % und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren um 75 % gesenkt werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden und es kann sein, dass die Dosis weiter angepasst werden muss. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Versäumte Einnahme

Versäumt ein Patient die Einnahme einer Dosis von Venetoclax und sind nicht mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Sind mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht mehr nachholen und am folgenden Tag wieder mit der Einnahme gemäß Dosierungsplan fortfahren.

Falls sich ein Patient nach der Einnahme erbricht, sollte an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Am folgenden Tag sollte mit der nächsten verordneten Dosis zum üblichen Zeitpunkt fortgefahren werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min und < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) kann eine intensivere Prophylaxe und Überwachung erforderlich sein, um das TLS-Risiko zu Beginn und während der Aufdosierungsphase zu senken (siehe „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ oben). Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) oder Dialysepatienten ist nicht erwiesen und es wurde keine Dosierungsempfehlung für diese Patienten festgelegt. Venclyxto ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen, aber es wurde bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine Tendenz zu vermehrten unerwünschten Ereignissen beobachtet. Diese Patienten sind daher zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Es wird nicht empfohlen, Venclyxto an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venclyxto bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Venclyxto-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser jeden Tag jeweils ungefähr zur gleichen Zeit zu schlucken. Um das Risiko eines Wirksamkeitsverlustes zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerbrochen oder aufgelöst werden.

Während der Aufdosierungsphase sollte Venetoclax morgens eingenommen werden, um die laborchemische Überwachung zu erleichtern.

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorlysesyndrom

Bei vorbehandelten CLL-Patienten mit einer hohen Tumorlast trat unter der Behandlung mit Venclyxto ein Tumorlysesyndrom, einschließlich Todesfällen, auf.

Venclyxto kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines TLS. Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast (z. B. Lymphknoten mit ≥ 5 cm Durchmesser oder hohe ALC [$\geq 25 \times 10^9/l$]) ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion (CrCl < 80 ml/min) noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Falls nötig, sollte die Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Anweisungen zur „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Auch Inhibitoren von P-gp oder BCRP können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie

Bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt wurden, wurde eine Neutropenie vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -senkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Unterstützende Maßnahmen, einschließlich Anwendung antimikrobieller Substanzen bei Anzeichen einer Infektion, sollten in Betracht gezogen werden.

Impfung

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Venetoclax wurden nicht untersucht. Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Venetoclax-Exposition führen, sodass das Risiko einer mangelnden Wirksamkeit besteht. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Venetoclax eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

Substanzen, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol, eines starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitors, einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 11 Patienten führte zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax um das 2,3-Fache und der AUC_{∞} um das 6,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren führt voraussichtlich zu einem durchschnittlichen Anstieg der Venetoclax AUC um das 5,8- bis 7,8-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) zu Beginn und während der Aufdosierungsphase ist aufgrund des erhöhten Risikos eines TLS kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Aufdosierungsdosen von Venetoclax (siehe Abschnitt 4.2) mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen und Symptome eines TLS überwacht werden.

Bei Patienten, welche die Aufdosierungsphase abgeschlossen haben und eine stabile Tagesdosis von Venetoclax erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50 % und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren um 75 % gesenkt werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden, da sie CYP3A-Inhibitoren enthalten.

P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Venetoclax ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung einer Einfachdosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax um 106 % und der AUC_{∞} um 78 %. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Substanzen, die zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Venetoclax führen können

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, eines starken CYP3A-Induktors, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der C_{max} von Venetoclax um 42 % und der AUC_{∞} um 71 %. Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-

Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen mit einer geringeren CYP3A-Induktion in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3).

Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass Magensäure reduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

Gallensäure-Komplexbildner

Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern mit Venetoclax wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann. Wenn ein Gallensäure-Komplexbildner gleichzeitig mit Venetoclax angewendet werden muss, sollte die Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des Gallensäure-Komplexbildner beachtet werden, um das Risiko für eine Wechselwirkung zu reduzieren. Venetoclax sollte mindestens 4 – 6 Stunden nach dem Komplexbildner angewendet werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kann

Warfarin

In einer mit drei gesunden Probanden durchgeführten Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Venetoclax zusammen mit 5 mg Warfarin zu einem Anstieg der C_{max} und der AUC_∞ von R-Warfarin und S-Warfarin um 18 % bis 28 %. Da Venetoclax nicht bis zum *Steady-State* gegeben wurde, wird empfohlen, das internationale normalisierte Verhältnis (*international normalized ratio*, INR) bei Patienten, die Warfarin erhalten, engmaschig zu überwachen.

Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1

Venetoclax ist *in vitro* ein P-gp-, BCRP und OATP1B1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venclyxto sollte vermieden werden.

Wenn ein P-gp- oder BCRP-Substrat mit geringer therapeutischer Breite erforderlich ist, sollte es vorsichtig angewendet werden. Bei einem oral anzuwendenden P-gp- oder BCRP-Substrat, das gegenüber einer Hemmung im Gastrointestinaltrakt empfindlich ist (z. B. Dabigatran-exetilal), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP1B1-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen sollten während der Anwendung von Venclyxto und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Venetoclax und bis zu 30 Tage nach der Behandlung hoch zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Venetoclax die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringert. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode einsetzen.

Schwangerschaft

Auf Basis von Untersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3) kann Venetoclax bei Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fötus führen.

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Daten über die Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Venclyxto unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax auf die Fertilität beim Menschen vor. Auf Basis der testikulären Toxizität bei Hunden, bei klinisch relevanter Exposition, kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Venclyxto beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Venclyxto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Patienten, die Venclyxto anwendeten, wurde Fatigue beobachtet; dies ist zu berücksichtigen, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Angaben zur Sicherheit von Venclyxto beruhen auf den zusammengefassten Daten von 296 Patienten, die in 2 Studien der Phase 2 und einer Studie der Phase 1 mit Venetoclax behandelt wurden. Zusammengefasst wurden in die Studien Patienten mit vorbehandelter CLL eingeschlossen, einschließlich 188 Patienten mit 17p-Deletion und 92 Patienten, bei denen ein B-Zell-Rezeptor-Inhibitor versagte. Die Patienten wurden nach der Aufdosierungsphase mit einer Venclyxto Monotherapie, 400 mg einmal täglich, behandelt.

Die häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$, alle Grade) bei Patienten, die mit Venclyxto behandelt wurden, waren Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl, Durchfall, Übelkeit, Anämie, Infektionen der oberen Atemwege, Fatigue, Hyperphosphatämie, Erbrechen und Verstopfung.

Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) handelte es sich um Pneumonie, febrile Neutropenie und TLS.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs), die in Zusammenhang mit Venclyxto berichtet wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind

nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Venclxyto behandelten Patienten mit CLL berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkung (N = 296)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege
	Häufig	Pneumonie Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
		Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie
		Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperphosphatämie
	Häufig	Tumorlysesyndrom Hyperkaliämie Hyperurikämie Hypokalzämie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit Verstopfung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
Untersuchungen	Häufig	Kreatininkonzentration im Blut erhöht

Behandlungsabbruch und Dosisverringierung aufgrund von UAWs

9,1 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Eine Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 11,8 % der Patienten vorgenommen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom (TLS) wurde als ein bedeutendes Risiko bei Beginn der Behandlung mit Venclxyto identifiziert. In den frühen Dosisfindungsstudien der Phase 1, die eine kürzere (2- bis 3-wöchige) Titrationsphase und eine höhere Anfangsdosis hatten, lag die Inzidenz des TLS bei 13 % (10/77, 5 laborwertbezogene TLS, 5 klinische TLS). Darunter waren 2 Todesfälle und 3 Fälle von akutem Nierenversagen, von denen einer eine Dialyse erforderte.

Nach Umstellung des Dosierungsschemas und Anpassung der Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen konnte das TLS-Risiko gesenkt werden. In klinischen Studien zu Venetoclax wurden Patienten mit einem messbaren Lymphknoten ≥ 10 cm oder solche mit sowohl $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ und messbarem Lymphknoten ≥ 5 cm stationär aufgenommen, um eine intensivere

Flüssigkeitszufuhr und Überwachung am Tag der ersten Dosis von 20 mg bzw. 50 mg während der Titrationsphase sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei 122 Patienten mit CLL mit einer Anfangsdosis von 20 mg pro Tag und einer Steigerung der Dosis über einen Zeitraum von 5 Wochen auf eine Tagesdosis von 400 mg betrug die TLS-Rate 3 %. Bei allen Ereignissen handelte es sich um laborwertbezogene TLS (auffällige Laborwerte, die ≥ 2 der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden entsprachen: Kalium > 6 mmol/l, Harnsäure > 476 μ mol/l, Kalzium $< 1,75$ mmol/l oder Phosphat $> 1,5$ mmol/l; oder die als TLS-Ereignisse berichtet wurden), die bei Patienten mit Lymphknoten ≥ 5 cm oder ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ auftraten. Bei diesen Patienten wurde kein Fall von TLS mit klinischen Folgen wie akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder plötzlicher Tod und/oder Krampfanfälle beobachtet. Alle Patienten wiesen eine CrCl ≥ 50 ml/min auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezielles Antidot für Venetoclax existiert nicht. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten. Während der Aufdosierungsphase sollte die Therapie unterbrochen werden und die Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewohnte Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung von Venetoclax ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Venetoclax führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: sonstige Antineoplastika, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom (BCL)-2-Proteins. Bei CLL-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nachgewiesen, welche das Überleben von Tumorzellen vermittelt, und es wurde mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika in Zusammenhang gebracht. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsfurche von BCL-2, wobei die BH3-Motiv enthaltenden proapoptotischen Proteine wie BIM verdrängt werden. Dies hat eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (*mitochondrial outer membrane permeabilization*, MOMP), eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods zur Folge. In präklinischen Studien hat Venetoclax bei Tumorzellen, die BCL-2 überexprimieren, eine zytotoxische Wirkung gezeigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Die Auswirkung von Mehrfachgaben von bis zu 1.200 mg Venclyxto einmal täglich auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen, einarmigen Studie mit 176 Patienten untersucht. Venclyxto hatte

keine Auswirkung auf das QTc-Intervall und es bestand kein Zusammenhang zwischen der Venetoclax-Exposition und einer Veränderung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venclyxto wurde bei 107 Patienten mit vorbehandelter CLL und 17p-Deletion in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Studie (M13-982) untersucht. Gemäß dem 4- bis 5-wöchigen Aufdosierungsschema erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 20 mg, die dann auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und schließlich 400 mg einmal täglich erhöht wurde. Die Patienten erhielten weiterhin einmal täglich 400 mg Venclyxto bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis eine untragbare Toxizität beobachtet wurde. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spannweite: 37 bis 85 Jahre); 65 % waren männlich und 97 % weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 6,8 Jahre (Spannweite: 0,1 bis 32 Jahre; N = 106). Die mediane Anzahl der Vortherapien der CLL betrug 2 (Spannweite: 1 bis 10 Therapien), wobei 49,5 % vorher mit einem Nukleosidanalogen, 38 % mit Rituximab und 94 % mit einem Alkylans (einschließlich 33 % mit Bendamustin) behandelt worden waren. Bei *Baseline* hatten 53 % der Patienten einen oder mehrere Knoten ≥ 5 cm und 51 % eine ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. 37 % (34/91) der Patienten sprachen auf Fludarabin nicht an, 81 % (30/37) wiesen das unmutierte *IgVH*-Gen auf und 72 % (60/83) hatten eine *TP53* Mutation. Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die Behandlungsdauer im Median 12 Monate (Spannweite: 0 bis 22 Monate).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrage (*overall response rate*, ORR), die durch eine unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) auf Basis der vom *National Cancer Institute gesponserten Working Group* (NCI-WG) 2008 aktualisierten Richtlinien des *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) beurteilt wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Es werden die Wirksamkeitsdaten für 107 Patienten mit dem 30. April 2015 als Ende der Datenerhebung gezeigt. Weitere 51 Patienten wurden in eine Expansionskohortenstudie zur Sicherheit eingeschlossen. Die Wirksamkeitsbeurteilung durch den Prüfer wird für 158 Patienten mit einem späteren Ende der Datenerhebung zum 10. Juni 2016 gezeigt. Die mediane Behandlungsdauer für diese 158 Patienten betrug 17 Monate (Spannweite: 0 bis 34 Monate).

Tabelle 4: Gesamtansprechrate und Ansprechdauer (*duration of response*, DOR) bei Patienten mit vorbehandelter CLL und 17p-Deletion (Studie M13-982)

Endpunkt	IRC-Beurteilung (N = 107) ^a	Beurteilung durch Prüfer (N = 158) ^b
Ende der Datenerhebung für die Daten	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, Monate, Median (95 %-KI)	n.e.	27,5 (26,5; n.e.)
PFS, % (95 %-KI) 12-Monatsschätzung 24-Monatsschätzung	72 (61,8; 79,8) n.v.	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, Monate, Median (95 %-KI)	n.e.	27,2 (21,9; n.e.)
TTR, Monate, Median (Spannweite)	0,8 (0,1 - 8,1)	1,0 (0,5 - 4,4)
^a Ein Patient wies keine 17p-Deletion auf. ^b Schließt 51 zusätzliche Patienten aus der Expansionskohortenstudie zur Sicherheit ein. KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (<i>complete remission</i>); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (<i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>); IRC = unabhängige Bewertungskommission (<i>independent review committee</i>); nPR = noduläre PR; n.e. = nicht erreicht; n.v. = nicht verfügbar; PFS = progressionsfreies Überleben (<i>progression free survival</i>); PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis erstem Ansprechen (<i>time to first response</i>)		

Die minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) wurde mittels Durchflusszytometrie bei 93 von 158 Patienten beurteilt, die unter der Behandlung mit Venclyxto eine komplette Remission (CR), eine komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (CRi) oder eine partielle Remission (PR) mit begrenzter Resterkrankung erreichten. Die MRD-Negativität wurde als Ergebnis unter 0,0001 (< 1 CLL-Zellen pro 10^4 Leukozyten in der Probe) definiert. 27 % (41/158) der Patienten waren im peripheren Blut MRD-negativ, darunter 15 Patienten, die im Knochenmark ebenfalls MRD-negativ waren.

Patienten mit CLL, die auf eine Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor Inhibitor nicht angesprochen haben

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venclyxto bei Patienten mit CLL, die auf eine Vortherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib nicht angesprochen haben, wurden in einer offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Studie der Phase 2 (M14-032) untersucht. Die Patienten erhielten Venetoclax gemäß einem empfohlenen Aufdosierungsplan. Die Patienten erhielten weiterhin einmal täglich 400 mg Venclyxto bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis eine untragbare Toxizität beobachtet wurde.

Bei Ende der Datenerhebung waren 64 Patienten aufgenommen und mit Venetoclax behandelt worden. Von diesen Patienten hatten 43 eine Vortherapie mit Ibrutinib (Arm A) und 21 eine Vortherapie mit Idelalisib (Arm B) erhalten. Von diesen Patienten hatten 91 % (39/42) im Arm A einen Rückfall oder kein Ansprechen unter Ibrutinib, und 67 % (14/21) im Arm B hatten einen Rückfall oder kein Ansprechen unter Idelalisib. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spannweite: 48 bis 85 Jahre); 75 % waren männlich und 92 % weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 8,7 Jahre (Spannweite: 0,3 bis 18,5 Jahre; N = 48). Folgende Chromosomenaberrationen lagen vor: 11q-Deletion (30 %, 19/62), 17p-Deletion (36 %, 23/61), TP53-Mutation (26 %, 16/61) und unmutiertes *IgVH* (86 %, 36/42). Bei *Baseline* hatten 41 % der Patienten einen oder mehrere Knoten ≥ 5 cm und 37,5 % eine ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Die mediane Anzahl der

onkologischen Vortherapien betrug 4 (Spannweite: 1 bis 12) bei Patienten, die mit Ibrutinib behandelt worden waren, und 3 (Spannweite: 1 bis 11) bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt worden waren. Insgesamt hatten 69 % der Patienten zuvor ein Nukleosid-Analogon erhalten, 88 % Rituximab, 31 % andere monoklonale Antikörper und 86 % ein Alkylans (einschließlich 42 % mit Bendamustin). Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die mediane Behandlungsdauer mit Venclyxto 11,7 Monate (Spannweite: 0,1 bis 17,9 Monate).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR auf Basis der von der NCI-WG aktualisierten Richtlinien des IWCLL. Das Ansprechen wurde in Woche 8, Woche 24 und danach alle 12 Wochen beurteilt.

Tabelle 5: Gesamtansprechrate und DOR nach Beurteilung des Prüfers bei Patienten, die auf eine Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor- Inhibitor nicht angesprochen hatten (Studie M14-032)

	Arm A (Ibrutinib-Versager) (N = 43)	Arm B (Idelalisib-Versager) (N = 21)	Gesamt (N = 64)
ORR, % (95 %-KI)	67 (51,5; 80,9)	57 (34; 78,2)	64 (51,1; 75,7)
CR + CRi, %	7	14	9
nPR, %	5	0	3
PR, %	56	43	52
PFS, % (95 %-KI)			
6-Monatsschätzung	88 (73,7; 94,9)	90 (66,2; 97,5)	89 (78; 94,5)
12-Monatsschätzung	69 (50,9; 81,8)	84 (57,2; 94,6)	72 (56,6; 82,4)
TTR, Monate, Median (Spannweite)	1,6 (1,6 – 11)	1,7 (1,6 – 8,1)	1,6 (1,6 – 11)
17p-Deletion/ <i>TP53</i> Mutationsstatus			
ORR, % (95 % KI)			
Ja	(N = 21) 62 (38,4; 81,9)	(N = 2) 100 (15,8; 100)	–
Nein	(N = 22) 73 (49,8; 89,3)	(N = 19) 53 (28,9; 75,6)	–
KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (<i>complete remission</i>); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (<i>complete remission with incomplete marrow recovery</i>); DOR = Ansprechdauer (<i>duration of response</i>); nPR = noduläre PR; PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis erstem Ansprechen (<i>time to first response</i>)			

Die Daten zur Wirksamkeit wurden von einem IRC weiter ausgewertet, was eine kombinierte ORR von 67 % ergab (Arm A: 70 %, Arm B: 62 %). Ein Patient (Ibrutinib-Versager) erreichte eine komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration. Die ORR bei Patienten mit 17p-Deletion/*TP53*-Mutation betrug 71 % (15/21) (95 % KI: 47,8, 88,7) im Arm A und 50 % (1/2) (95 % KI: 1,3; 98,7) in Arm B. Bei Patienten ohne 17p-Deletion/*TP53*-Mutation betrug die ORR 68 % (15/22) (95 % KI: 45,1; 86,1) in Arm A und 63 % (12/19) (95 % KI: 38,4; 83,7) in Arm B.

Die Mediane von PFS und DOR wurden bei einer medianen Nachverfolgungszeit von etwa 12 Monaten für Arm A und 9 Monaten für Arm B nicht erreicht.

25 % (16/64) der Patienten waren im peripheren Blut MRD negativ, einschließlich eines Patienten, der auch im Knochenmark MRD negativ war.

Ältere Patienten

57 % der 107 Patienten in der Studie M13-982, die hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden, waren 65 Jahre oder älter. Von den 64 Patienten, die in der Studie M14-032 hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden, waren 64 % 65 Jahre oder älter.

57 % der 296 Patienten, die in 3 offenen Studien hinsichtlich der Sicherheit ausgewertet wurden, waren 65 Jahre oder älter.

Insgesamt wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Venclxyto in der Behandlung der CLL eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Verabreichung oraler Mehrfachdosen wurde die maximale Plasmakonzentration von Venetoclax 5 bis 8 Stunden nach Dosisgabe erreicht. Die AUC von Venetoclax im *Steady-State* stieg über den Dosisbereich von 150 bis 800 mg proportional an. Bei fettarmer Ernährung und einmal täglicher Gabe von 400 mg betrug die mittlere (\pm Standardabweichung) C_{\max} von Venetoclax im *Steady-State* $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ und die AUC_{24} $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zum nüchternen Zustand führte die Verabreichung zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit zu einer 3,4-fachen Erhöhung der Venetoclax-Exposition, während die Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit die Venetoclax-Exposition um das 5,1- bis 5,3-Fache erhöhte. Es wird empfohlen, Venetoclax zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2)

Verteilung

Venetoclax wird stark an humane Plasmaproteine gebunden, wobei der ungebundene Anteil in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 30 μM (0,87 bis 26 $\mu\text{g/ml}$) bei $< 0,01$ liegt. Der mittlere Quotient aus Blut- und Plasmakonzentration betrug 0,57. Die populationsbezogene Schätzung des apparenten Verteilungsvolumens ($V_{d_{ss}}/F$) von Venetoclax lag bei den Patienten zwischen 256 und 321 l.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Venetoclax hauptsächlich durch Cytochrom P450 CYP3A4 metabolisiert wird. M27 wurde als Hauptmetabolit im Plasma mit einer inhibitorischen Wirkung gegen BCL-2 identifiziert, die *in vitro* mindestens 58-mal geringer als die von Venetoclax ist.

In-vitro-Wechselwirkungsstudien

Gleichzeitige Anwendung mit CYP- und UGT-Substraten

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Venetoclax in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor oder Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 ist. Venetoclax ist *in vitro* ein schwacher Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und UGT1A1, es ist aber keine klinisch relevante Hemmung zu erwarten. Venetoclax ist kein Inhibitor von UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7.

Gleichzeitige Anwendung mit Transportersubstraten/-inhibitoren

Venetoclax ist *in vitro* ein P-gp- und BCRP-Substrat sowie ein P-gp- und BCRP-Inhibitor und ein schwacher OATP1B1-Inhibitor. Es wird nicht angenommen, dass Venetoclax in klinisch relevanten Konzentrationen OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K hemmt.

Elimination

Die populationsbezogene Schätzung der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Venetoclax betrug ca. 26 Stunden. Venetoclax weist mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,30 bis 1,44 nur eine minimale Akkumulation auf. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 200 mg radiomarkiertem [¹⁴C]-Venetoclax an gesunde Probanden wurden > 99,9 % der Dosis im Stuhl nachgewiesen und < 0,1 % der Dosis wurde innerhalb von 9 Tagen mit dem Urin ausgeschieden. Der mit dem Stuhl ausgeschiedene Anteil an unverändertem Venetoclax betrug 20,8 % der verabreichten radiomarkierten Dosis. Die Pharmakokinetik von Venetoclax verändert sich im Laufe der Zeit nicht.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse, die 219 Studienteilnehmer mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 60 und < 90 ml/min), 86 Studienteilnehmer mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 30 und < 60 ml/min) und 217 Studienteilnehmer mit normaler Nierenfunktion (CrCl \geq 90 ml/min) umfasste, ist die Venetoclax-Exposition bei Personen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich derer mit normaler Nierenfunktion. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venetoclax wurden nicht bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) und bei Dialysepatienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse, die 74 Studienteilnehmer mit leichter Leberfunktionsstörung, 7 Studienteilnehmer mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und 442 Studienteilnehmer mit normaler Leberfunktion umfasste, ist die Venetoclax-Exposition von Personen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ähnlich der Exposition von Personen mit normaler Leberfunktion. Leichte Leberfunktionsstörung wurde definiert als normale Gesamtbilirubin- und Aspartattransaminase (AST)-Konzentration > des oberen normalen Grenzwerts (*upper limit of normal*, ULN) oder als Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 x ULN, mittelschwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 x ULN und schwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin > 3,0 x ULN. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venetoclax wurden bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht

Auf Basis von populationspharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass Alter, Geschlecht und Gewicht keinen Einfluss auf die *Clearance* von Venetoclax haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den Toxizitäten, die in tierexperimentellen Studien mit Venetoclax beobachtet wurden, zählten dosisabhängige Verringerungen der Lymphozytenzahl und der Erythrozytenzellmasse. Beide Wirkungen waren nach dem Absetzen der Behandlung mit Venetoclax reversibel und die Lymphozytenzahl hatte sich 18 Wochen nach der Behandlung wieder normalisiert. Es waren sowohl B- als auch T-Zellen betroffen, die signifikantesten Verringerungen traten aber bei den B-Zellen auf.

Venetoclax verursachte auch die Nekrose einzelner Zellen in verschiedenen Geweben, darunter in der Gallenblase und dem exokrinen Pankreas, wobei es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Gewebeintegrität oder auf Organfunktionsstörungen gab. Diese Befunde waren nur von minimalem oder geringem Ausmaß.

Nach ca. dreimonatiger täglicher Gabe verursachte Venetoclax bei Hunden einen progressiven Verlust der Fellfarbe (Weißfärbung) aufgrund einer Abnahme der Melaninpigmente in den Haaren.

Kanzerogenität/Genotoxizität

Mit Venetoclax wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Venetoclax zeigte in einem bakteriellen Mutagenitätstest, einem *in-vitro*-Chromosomenaberrationstest und einem *in-vivo*-Mikronukleustest mit Mäusen keine genotoxische Wirkung. Der M27-Metabolit erwies sich in Tests zur bakteriellen Mutagenität und Chromosomenaberration im Hinblick auf eine Genotoxizität als negativ.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen zur Fertilität und zur frühen Embryonalentwicklung bei männlichen und weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet. Bei einer Exposition vom 0,5 bis 18-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Dosierung wurde im Rahmen allgemeiner Toxizitätsprüfungen bei Hunden eine testikuläre Toxizität (Keimzellenverlust) beobachtet. Die Reversibilität dieser Befunde ist nicht erwiesen.

Bei einer Exposition vom 1,1-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Dosierung wurde in Studien zur embryonalen/fötalen Entwicklung bei Mäusen Venetoclax mit einem vermehrten Postimplantationsverlust und verringertem fötalem Körpergewicht in Zusammenhang gebracht. Bei Kaninchen bewirkte Venetoclax bei einer Exposition vom 0,1-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Dosierung eine maternale, aber keine fötale Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Venclyxto 10 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii))

Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 50 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii))

Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
Talkum (E553b)

Venclyxto 100 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii))

Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Venclyxto Filmtabletten werden in PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolie-Blisterpackungen bereitgestellt, die entweder 1, 2 oder 4 Filmtabletten enthalten.

Venclyxto 10 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 10 oder 14 Tabletten bereitgestellt.

Venclyxto 50 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 5 oder 7 Tabletten bereitgestellt.

Venclyxto 100 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 7 oder 14 Tabletten bereitgestellt, oder als Bündelpackung mit 112 Tabletten (4 x 28).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
DEUTSCHLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig im
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um das allgemeine Sicherheitsprofil zu bestätigen und das Risiko von Richter-Transformationen/sekundären primären malignen Erkrankungen zu prüfen, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der MURANO-Studie, die bei Patienten mit wiederaufgetretener oder refraktärer CLL Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegen Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht, ein.	März 2018

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig im
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax weiter zu bestätigen, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den klinischen Studienbericht zur Studie M14-032 ein, die Venetoclax bei Patienten mit wiederaufgetretener oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Behandlung mit Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs untersucht.	März 2018

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (5-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 10 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON (7-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 10 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 10 mg Tabletten
Venetoclax

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON (5-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 50 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON (7-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 50 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 50 mg Tabletten
Venetoclax

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON (7-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 100 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 100 mg Tabletten
Venetoclax

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON (7-Tagespackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 100 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie Ihre Dosis **am Morgen** zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein. Trinken Sie über den Tag verteilt 1,5 bis 2 Liter Wasser.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM UMKARTON

UMKARTON - Bündelpackung (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 100 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 112 (4 x 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INNENVERPACKUNG

UMKARTON - Bündelpackung (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venclyxto 100 mg Filmtabletten
Venetoclax

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nehmen Sie Ihre Dosis jeden Tag zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit und Wasser ein.
Packungsbeilage beachten. Es ist wichtig, dass Sie alle Anweisungen des Abschnitts „Wie ist Venclyxto einzunehmen“ der Packungsbeilage befolgen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead, SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1138/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

venclyxto 100 mg

19. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**20. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Venclyxto 10 mg Filmtabletten Venclyxto 50 mg Filmtabletten Venclyxto 100 mg Filmtabletten Venetoclax

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Venclyxto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Venclyxto beachten?
3. Wie ist Venclyxto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Venclyxto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Venclyxto und wofür wird es angewendet?

Was ist Venclyxto?

Venclyxto ist ein Arzneimittel gegen Krebs und enthält den Wirkstoff Venetoclax. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „BCL-2-Hemmer“.

Wofür wird Venclyxto angewendet?

Venclyxto wird zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit oder ohne bestimmte genetische Veränderungen, die „17p-Deletion“ oder „TP53-Mutation“ genannt werden, eingesetzt.

- Bei CLL mit „17p-Deletion“ oder „TP53-Mutation“ wird dieses Arzneimittel eingesetzt um Patienten zu behandeln, die für andere Arzneimittel zur Behandlung ihrer Erkrankung nicht geeignet sind oder bereits mit einem oder mehreren Arzneimitteln vorbehandelt wurden.
- Bei CLL ohne „17p-Deletion“ oder „TP53-Mutation“ wird dieses Arzneimittel eingesetzt um Patienten zu behandeln, die bereits mit einem oder mehreren Arzneimitteln zu Behandlung ihrer Erkrankung vorbehandelt wurden.

CLL ist eine Krebsform, die bestimmte weiße Blutkörperchen, sogenannte Lymphozyten, und die Lymphknoten betrifft. CLL bewirkt, dass sich die Lymphozyten zu schnell vermehren und zu lange leben, was dazu führt, dass deren Anzahl im Blut zu hoch ist.

Wie wirkt Venclyxto?

Venclyxto wirkt, indem es ein bestimmtes Protein mit dem Namen „BCL-2“ im Körper hemmt. BCL-2 hilft, den Krebszellen zu überleben. Die Hemmung des Proteins trägt dazu bei, dass

Krebszellen absterben und somit insgesamt weniger Krebszellen vorhanden sind. Hierdurch lässt sich auch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Venclyxto beachten?

Venclyxto darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Venetoclax oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie zu Beginn Ihrer Therapie und während der schrittweisen Dosiserhöhung (in der Regel über einen Zeitraum von 5 Wochen) eines der unten aufgeführten Arzneimittel einnehmen, denn es können schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, wenn Venclyxto zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird:
 - Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol oder Itraconazol gegen Pilzinfektionen
 - Clarithromycin gegen bakterielle Infektionen
 - Ritonavir gegen eine HIV-Infektion

Wenn Ihre Dosis von Venclyxto auf die volle Standarddosis erhöht wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um zu besprechen, ob Sie die oben genannten Arzneimittel nun wieder anwenden können.

- wenn Sie das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut einnehmen, das bei Depression verwendet wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Venclyxto einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal sämtliche Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich verschreibungspflichtiger und nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel, Vitamine und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel mitteilen. Ihr Arzt muss bei Ihnen möglicherweise bestimmte Arzneimittel zur ersten Einnahme von Venclyxto sowie in den ersten 5 Wochen der schrittweisen Dosiserhöhung bis zum Zeitpunkt der vollen Standarddosis absetzen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Venclyxto einnehmen,

- wenn bei Ihnen eine Störung der Nierenfunktion vorliegt, da dies Ihr Risiko für eine Nebenwirkung, die „Tumorlysesyndrom“ genannt wird, erhöhen könnte.
- wenn bei Ihnen eine Störung der Leberfunktion vorliegt, da dies Ihr Risiko für Nebenwirkungen erhöhen könnte.
- wenn Sie denken, dass bei Ihnen eine Infektion vorliegen könnte, über längere Zeit eine Infektion vorgelegen hat oder immer wieder auftrat.
- wenn bei Ihnen eine Impfung geplant ist.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Tumorlysesyndrom

Bei einigen Patienten kann es durch den raschen Abbau von Krebszellen während der Behandlung zu einer ungewöhnlichen Konzentration körpereigener Salze (wie Kalium oder Harnsäure) im Blut kommen. Dies kann zu Veränderungen der Nierenfunktion, unnormalem Herzschlag oder Krampfanfällen führen. Das nennt man TLS (Tumorlysesyndrom). Das Risiko für ein TLS besteht in den ersten 5 Behandlungswochen.

Ihr Arzt, Apotheker oder eine andere medizinische Fachkraft wird Blutuntersuchungen durchführen, um zu prüfen, ob bei Ihnen ein TLS vorliegt.

Ihr Arzt wird Ihnen womöglich vor Beginn der Behandlung mit Venclyxto auch Arzneimittel geben, die einen Anstieg von Harnsäure in Ihrem Körper verhindern können.

Das Trinken von viel Wasser, mindestens 1,5 bis 2 Liter je Tag, hilft dabei, die Abbauprodukte der zerstörten Krebszellen über den Urin aus Ihrem Körper zu entfernen und kann damit dazu beitragen, Ihr Risiko für ein TLS zu senken (siehe Abschnitt 3).

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome eines TLS bei Ihnen auftritt.

Wenn bei Ihnen ein Risiko für die Entwicklung eines TLS besteht, erfolgt Ihre Behandlung unter Umständen im Krankenhaus, so dass man Ihnen bei Bedarf zusätzliche Flüssigkeit intravenös (über die Vene) verabreichen, Blutuntersuchungen häufiger durchführen und Sie im Hinblick auf Nebenwirkungen beobachten kann. So lässt sich beurteilen, ob es für Sie unbedenklich ist, dieses Arzneimittel weiterhin einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Venclyxto sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es in diesen Altersgruppen nicht untersucht wurde.

Einnahme von Venclyxto zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, da diese einen Anstieg oder eine Abnahme der Konzentration von Venclyxto in Ihrem Blut bewirken können:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Posaconazol oder Voriconazol
- Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen: Clarithromycin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Nafcillin oder Rifampicin
- Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen oder zur Behandlung einer Epilepsie: Carbamazepin, Phenytoin
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion: Efavirenz, Etravirin oder Ritonavir
- Arzneimittel zur Behandlung von erhöhtem Blutdruck oder Angina pectoris: Verapamil, Diltiazem
- Arzneimittel, die den Cholesterinspiegel im Blut senken: Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam
- ein Arzneimittel zur Behandlung einer Erkrankung der Lunge, die als arterieller Lungenbluthochdruck bezeichnet wird: Bosentan
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen (Narkolepsie), bekannt als Modafinil
- ein pflanzliches Arzneimittel, bekannt als Johanniskraut

Ihr Arzt muss gegebenenfalls Ihre Venclyxto-Dosis anpassen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden. Venclyxto kann deren Wirksamkeit beeinflussen:

- Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern: Warfarin, Dabigatran
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, bekannt als Digoxin
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, bekannt als Everolimus
- ein Arzneimittel, das benutzt wird, um eine Organabstoßung zu verhindern, bekannt als Sirolimus
- Arzneimittel, die den Cholesterinspiegel im Blut senken, bekannt als Statine

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch

für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel. Venclyxto kann deren Wirksamkeit beeinflussen. Ebenso können einige andere Arzneimittel die Wirksamkeit von Venclyxto beeinflussen.

Einnahme von Venclyxto zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie während der Einnahme von Venclyxto keine Grapefruitprodukte, Bitterorangen oder Sternfrüchte (Karambole) zu sich. Dies schließt das Essen, das Trinken von Saft oder die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels, das diese enthalten kann, ein. Diese Produkte können die Konzentration von Venclyxto im Blut erhöhen.

Schwangerschaft

- Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie nicht schwanger werden. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Venclyxto sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine Informationen zur Sicherheit der Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor.

Verhütung

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Venclyxto und mindestens bis zu 30 Tagen nach der letzten Einnahme eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel (z. B. „Pille“, ein Implantat oder eine Hormonspirale) anwenden, müssen Sie zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung einsetzen (z. B. ein Kondom), da die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln durch Venclyxto beeinträchtigt werden kann.
- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden.

Stillzeit

Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Venclyxto in die Muttermilch übergeht.

Fortpflanzungsfähigkeit

Basierend auf Erkenntnissen bei Tieren kann Venclyxto zu Unfruchtbarkeit bei Männern (niedrige Anzahl an oder keine Spermien) führen. Dies kann Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit haben, ein Kind zu zeugen. Fragen Sie Ihren Arzt hinsichtlich einer Spermakonservierung um Rat, bevor Sie die Behandlung mit Venclyxto beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Venclyxto können Sie sich müde fühlen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen kann.

3. Wie ist Venclyxto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel ist einzunehmen?

Sie beginnen die Behandlung mit Venclyxto mit einer niedrigen Dosis über einen Zeitraum von einer Woche. Über die anschließenden 4 Wochen wird Ihr Arzt die Dosis schrittweise erhöhen, bis die volle Standarddosis erreicht ist. Während der ersten 4 Wochen erhalten Sie jede Woche eine neue Packung des Arzneimittels.

- Die Anfangsdosis liegt bei 20 mg (zwei 10-mg-Tabletten) einmal täglich über 7 Tage.
- Die Dosis wird anschließend auf 50 mg (eine 50-mg-Tablette) einmal täglich über 7 Tage erhöht.
- Die Dosis wird anschließend auf 100 mg (eine 100-mg-Tablette) einmal täglich über 7 Tage erhöht.
- Die Dosis wird anschließend auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) einmal täglich über 7 Tage erhöht.
- Die Dosis wird anschließend auf 400 mg (vier 100-mg-Tabletten) einmal täglich erhöht. Die 400-mg-Dosis, also die volle Standarddosis, erhalten Sie, solange sie notwendig ist.

Möglicherweise muss Ihre Dosis wegen Nebenwirkungen angepasst werden. Ihr Arzt wird Sie beraten, welche Ihre Dosis sein sollte.

Wie ist Venclyxto einzunehmen?

- Nehmen Sie die Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein.
- Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser.
- Kauen, zerstoßen bzw. zerbrechen Sie die Tabletten nicht.
- Während der ersten 5 Wochen der Behandlung sollten Sie die Tabletten morgens einnehmen, um die nachfolgenden Termine für Blutuntersuchungen zu erleichtern.

Sollten Sie nach der Einnahme von Venclyxto erbrechen, nehmen Sie an diesem Tag keine Extradosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Uhrzeit am nächsten Tag ein. Wenn Sie Probleme bei der Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Trinken Sie viel Wasser

Es ist sehr wichtig, dass Sie während der ersten 5 Behandlungswochen mit Venclyxto viel Wasser trinken. Das hilft dabei, die Abbauprodukte der zerstörten Krebszellen über den Urin aus Ihrem Blut zu entfernen.

Sie sollten bereits 2 Tage vor der ersten Einnahme von Venclyxto damit beginnen, täglich mindestens 1,5 bis 2 Liter Wasser zu trinken. Sie können auch andere alkohol- und koffeinfreie Getränke dazuzählen. Sie sollten aber auf Getränke verzichten, die Grapefruit, Bitterorangen oder Sternfrucht (Karambole) enthalten. Auch am Tag der ersten Einnahme von Venclyxto sollten Sie mindestens 1,5 bis 2 Liter Wasser trinken. Trinken Sie an den beiden Tagen vor und am Tag der Dosiserhöhung die gleiche Menge Wasser (mindestens 1,5 bis 2 Liter täglich).

Wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen das Risiko besteht, ein TLS zu entwickeln, erfolgt Ihre Behandlung unter Umständen im Krankenhaus. Dies geschieht, um Ihnen bei Bedarf zusätzliche Flüssigkeit intravenös (über die Vene) zu geben, Blutuntersuchungen häufiger durchzuführen und Sie im Hinblick auf Nebenwirkungen zu beobachten. So lässt sich beurteilen, ob es für Sie unbedenklich ist, dieses Arzneimittel weiterhin einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Venclyxto eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Venclyxto eingenommen haben, als Sie sollten, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Tabletten und diese Gebrauchsinformation mit.

Wenn Sie die Einnahme von Venclyxto vergessen haben

- Wenn weniger als 8 Stunden seit Ihrer üblichen Einnahmezeit vergangen sind, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich ein.
- Wenn mehr als 8 Stunden seit Ihrer üblichen Einnahmezeit vergangen sind, nehmen Sie die vergessene Dosis an diesem Tag nicht mehr ein. Fahren Sie am folgenden Tag zur üblichen Uhrzeit mit der Einnahme Ihrer normalen Dosis fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Beenden Sie die Einnahme von Venclyxto nicht

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Tumorlysesyndrom (TLS) (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Beenden Sie die Einnahme von Venclyxto und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Symptome eines TLS bemerken:

- Fieber oder Schüttelfrost
- Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Verwirrtheit
- Kurzatmigkeit
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Dunkler oder trüber Urin
- Ungewohnte Müdigkeit
- Muskelschmerzen oder Gelenksbeschwerden
- Anfälle oder Krämpfe
- Bauchschmerzen und Blähungen

Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Ihr Arzt wird die Anzahl Ihrer Blutkörperchen während der Behandlung mit Venclyxto überwachen. Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann Ihr Risiko für eine Infektion erhöhen. Anzeichen können Fieber, Schüttelfrost, Schwäche- oder Verwirrtheitsgefühl, Husten, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen sein. Einige Infektionen können schwerwiegend sein und zum Tod führen. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Anzeichen einer Infektion bemerken.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig

- Infektionen der oberen Atemwege – zu den Anzeichen zählen Schnupfen, Halsschmerzen und Husten
- Durchfall
- Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Verstopfung
- Müdigkeit

Blutuntersuchungen können auch zeigen:

- Geringere Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Konzentration eines Salzes (Elektrolyts) im Körper, genannt Phosphat

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung
- Harnwegsinfektion
- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber (febrile Neutropenie)

Blutuntersuchungen können auch zeigen:

- Erhöhte Kreatininkonzentration
- Erhöhte Harnstoffkonzentration
- Erhöhte Kaliumkonzentration
- Geringere Kalziumkonzentration
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, die Lymphozyten genannt werden

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Venclyxto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Venclyxto enthält

- Der Wirkstoff ist Venetoclax.
Venclyxto 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax.
Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax.
Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind Copovidon (K-Wert 28), Polysorbat 80 (E433), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii)) und Natriumstearylfumarat.
- Der hellgelbe Filmüberzug der 10-mg-Tablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (3350) (E1521) und Talkum (E553b).
- Der beige Filmüberzug der 50-mg-Tablette enthält: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (3350) (E1521) und Talkum (E553b).
- Der hellgelbe Filmüberzug der 100-mg-Tablette enthält: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (3350) (E1521) und Talkum (E553b).

Wie Venclyxto aussieht und Inhalt der Packung

Venclyxto 10 mg Filmtabletten sind hellgelbe, runde Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm sowie der Prägung „V“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

Venclyxto 50 mg Filmtabletten sind beige, länglich-ovale, 14 mm lange Tabletten mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite.

Venclyxto 100 mg Filmtabletten sind hellgelbe, länglich-ovale, 17,2 mm lange Tabletten mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „100“ auf der anderen Seite.

Venclyxto Tabletten werden in Blisterpackungen geliefert, die wie folgt in Umkartons verpackt sind:

- 5 oder 7 Blisterpackungen mit jeweils 2 Tabletten zu 10 mg (10 bzw. 14 Tabletten)
- 5 oder 7 Blisterpackungen mit jeweils 1 Tablette zu 50 mg (5 bzw. 7 Tabletten)
- 7 Blisterpackungen mit jeweils 1 Tablette zu 100 mg (7 Tabletten)
- 7 Blisterpackungen mit jeweils 2 Tabletten zu 100 mg (14 Tabletten)
- 7 Blisterpackungen (4 Tabletten zu 100 mg). In einer Bündelpackung sind 4 Umkartons mit insgesamt 112 Tabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Ltd
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.