

Venclyxto

M R (F)**AbbVie**

Filmdragerad tablett 100 mg

(Ljusgul, avlång, bikonvex tablett, 17,2 mm lång och 9,5 mm bred, präglad med V på ena sidan och 100 på den andra.)

Övriga antineoplastiska medel

Aktiv substans:

Venetoklax

ATC-kod:

L01XX52

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Venclyxto filmdragerad tablett 10 mg, 50 mg och 100 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter: 1) i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 2) i kombination med ibrutinib vid tidigare

obehandlad KLL. 3) i kombination med rituximab för behandling av KLL hos patienter som fått minst en tidigare behandling. 4) som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: - med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. - utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. 5) i kombination med ett hypometylerande läkemedel för behandling av nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Texten är baserad på produktresumé: 20 september 2024.

Indikationer

Venclyxto i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt Farmakodynamik).

Venclyxto i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

Venclyxto som monoterapi är avsett för behandling av KLL:

- hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller
- hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad

akut myeloisk leukemi (AML) som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Hos patienter med KLL: samtidigt intag av starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

Hos alla patienter: samtidig användning av preparat med johannesört (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Behandling med venetoklax ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel. Patienter som behandlas med venetoklax kan utveckla tumörlyssyndrom (TLS). Informationen i detta avsnitt, inklusive riskbedömning, profylaktiska åtgärder, dostitreringsschema, laboratorieövervakning och läkemedelsinteraktioner ska följas för att förhindra och minska risken för TLS.

Dosering

Kronisk lymfatisk leukemi

Dostitreringsschema

Startdosen är 20 mg venetoklax en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till en daglig dos på 400 mg, enligt Tabell 1.

Tabell 1. Schema över dosökning för patienter med KLL

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

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

Venetoklax i kombination med obinutuzumab

Venetoklax ges i totalt 12 cykler, varje cykel omfattar 28 dagar: 6 cykler i kombination med obinutuzumab, följt av 6 cykler med venetoklax som monoterapi.

Administrera 100 mg obinutuzumab på dag 1 i cykel 1, följt av 900 mg som kan ges på dag 1 eller dag 2. Administrera 1000 mg på dag 8 och 15 i cykel 1 samt på dag 1 i varje efterföljande 28-dagarscykel, i totalt 6 cykler.

Starta 5-veckorsschemat för dostitrering av venetoklax (se Tabell 1) på dag 22 i cykel 1 och fortsätt fram till dag 28 i cykel 2.

Efter avslutat dositreringschema, är den rekommenderade dosen av venetoklax 400 mg en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 med obinutuzumab, till sista dagen i cykel 12.

Dosering för venetoklax i kombination med rituximab efter dositrering

Den rekommenderade dosen av venetoklax i kombination med rituximab är 400 mg en gång dagligen (se avsnitt Farmakodynamik för information om kombinationsbehandlingen).

Administrera rituximab efter att patienten har avslutat dositreringschemat och fått den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg venetoklax i 7 dagar.

Venetoklax tas under 24 månader från dag 1 i första behandlingscykeln med rituximab (se avsnitt Farmakodynamik).

Dosering för venetoklax som monoterapi efter dositrering

Den rekommenderade dosen av venetoklax är 400 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den.

Akut myeloisk leukemi

Rekommenderat doseringschema för venetoklax (inklusive dositrering) visas i tabell 2.

Tabell 2: Schema över dosökning för patienter med AML

Dag	Daglig dos av venetoklax
1	100 mg
2	200 mg
3 och därefter	400 mg

Azacitidin 75 mg/m^2 ska administreras efter kroppsytta (body surface area, BSA) antingen intravenöst eller subkutant dag 1-7 i varje 28-dagarscykel med start på dag 1 i cykel 1.

Decitabin 20 mg/m^2 ska administreras efter BSA intravenöst dag 1-5 i varje 28-dagarscykel med start på dag 1 i cykel 1.

Doseringen av venetoklax kan vid behov avbrytas för hantering av hematologiska toxiciteter och återhämtning av blodcellsantal (se tabell 6).

Behandling med venetoklax, i kombination med ett hypometylerande läkemedel, ska fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet observeras.

Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)

Patienter som behandlas med venetoklax kan utveckla TLS. Se relevant avsnitt nedan för att få specifik information om hantering utifrån sjukdomsindikation.

Kronisk lymfatisk leukemi

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

veckor hos alla patienter med KLL, oavsett tumörbörda och andra patientegenskaper. Elektrolytförändringar på grund av TLS som kräver omedelbar behandling kan uppkomma så tidigt som 6–8 timmar efter den första dosen av venetoklax och vid varje dosökning. Patienten ska utvärderas för att bedöma risknivån för TLS och profylaktisk hydrering och läkemedel mot hyperurikemi ska ges före den första dosen av venetoklax för att minska risken för TLS.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom, i synnerhet nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] <80 ml/min) och tumörbörda. Splenomegali kan bidra till den totala risken för TLS. Risken kan minska allteftersom tumörbördan minskar vid behandling med venetoklax (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Innan venetoklax sätts in måste en bedömning av tumörbördan, inklusive en radiografisk bedömning (t ex datortomografi) göras på alla patienter. Blodkemin (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin) ska bedömas och redan existerande avvikelser korrigeras.

I tabell 3 nedan beskrivs rekommenderad TLS-profylax och övervakning under behandling med venetoklax baserad på tumörbörda fastfälld utifrån data från kliniska studier (se avsnitt Varningar och försiktighet). Dessutom ska patientens alla samtidiga sjukdomar beaktas för riskanpassad profylax och övervakning, antingen som öppenvårdspatient eller på sjukhus.

Tabell 3: Rekommenderad TLS-profylax baserad på tumörbörda hos patienter med KLL

Tumörbörda		Profylax		Kontroll av blodkemi ^{c,d}
		Hydrering ^a	Läkemedel mot hyperurikemi ^b	Vårdinstans och bedömningsfrekvens
Låg	Alla LN <5 cm OCH ALC <25 x 10 ⁹ /l	Peroral (1,5-2 l)	Allopurinol	Öppenvård <ul style="list-style-type: none"> - Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Före dos, 6-8 timmar, 24 timmar - Vid efterföljande dosökningar: Före dos
Mellan	Någon LN 5 cm till <10	Peroral (1,5-2 l) och	Allopurinol	Öppenvård <ul style="list-style-type: none"> - Vid första dosen på

	<p>cm ELLER ALC $\geq 25 \times 10^9/l$</p>	<p>överväg ytterligare in travenös</p>		<p>20 mg och 50 mg: Före dos, 6-8 timmar, 24 timmar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vid efterfölja nde dosökning gar: Före dos - Vid första do sen på 20 mg och 50 mg: Överväg sjukhusi nläggning g för patiente r med CrCl <80 ml/min; se nedan för övervak
--	--	--	--	--

				ning på sjukhus
Hög	Någon LN ≥ 10 cm ELLER ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ OCH någon LN ≥ 5 cm	Peroral (1,5-2 l) och intravenös (150-200 ml/timme enligt vad som tolereras)	Allopurinol; överväg rasburikas om urinsyra vid baslinjen är förhöjd	Sjukhus - Vid första dosen på 20 mg och 50 mg: Före dos, 4, 8, 12 och 24 timmar Öppenvård - Vid efterföljande dosökningar: Före dos, 6-8 timmar, 24 timmar

ALC = absolut lymfocytantal; CrCl = kreatininclearance; LN = lymf körtel.

^aInstruera patienterna att dricka vatten dagligen med start 2 dagar före och under hela dostitreringsfasen, särskilt före och på dagen d

oseringen initieras samt före och på varje efterföljande dag med dosökning. Administrera intravenös hydrering till patienter som inte tolererar peroral hydrering.

^bSätt in allopurinol eller xantinoxidashämmare 2 till 3 dagar före insättning av venetoklax.

^cBedöm blodkemi (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin); bedöm i realtid.

^dVid efterföljande dosökningar ska blodkemi övervakas vid 6–8 timmar och vid 24 timmar för patienter som fortsatt löper risk för TLS.

Dosändringar vid tumörlyssyndrom och övrig toxicitet

Kronisk lymfatisk leukemi

Dosavbrott och/eller dosminskning vid toxicitet kan krävas. Se tabell 4 och tabell 5 för rekommenderade dosändringar vid toxicitet kopplad till venetoklax.

Tabell 4: Rekommenderade dosändringar av venetoklax för toxicitet^a vid KLL

Händelse	Uppkomst	Åtgärd
Tumörlyssyndrom (TLS)		
Förändringar i blodkemi eller symtom som tyder på TLS	Vid varje uppkomst	Ge inte nästa dags dos. Vid korrigerings inom 24–48 timmar efter den senaste dosen, återuppta med samma dos.

		Vid förändringar i blodkemi som kräver mer än 48 timmars korrigerings tid, återuppta med en lägre dos (se tabell 5).
		Vid händelser med klinisk TLS, ^b återuppta med en lägre dos efter korrigerings tid (se tabell 5).
Icke-hematologisk toxicitet		
Icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4	Första uppkomst	Avbryt venetoklax. När toxiciteten återgått till grad 1 eller till ursprungsnivå, kan behandling med venetoklax återupptas med samma dos. Ingen dosändring krävs.
	Andra och efterföljande uppkomster	Avbryt venetoklax. Följ riktlinjerna för dosminskning i tabell 5 när venetoklax återinsätts efter korrigerings tid. Ytterligare dosminskning kan

		göras baserat på läkarens bedömning.
Hematologisk toxicitet		
Neutropeni av grad 3 med infektion eller feber eller hematologisk toxicitet av grad 4 (förutom lymfopeni)	Första uppkomst	Avbryt venetoklax. För att minska infektionsrisken associerad med neutropeni kan granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) administreras med venetoklax om det är kliniskt indicerat. När toxiciteten återgått till grad 1 eller till ursprungsnivå, kan behandling med venetoklax återupptas med samma dos.
	Andra och efterföljande uppkomster	Avbryt venetoklax. Överväg användning av G-CSF enligt klinisk indikation. Följ riktlinjerna för dosminskning i tabell 5 när venetoklax återinsätts efter korrigerande. Ytterligare dosminskning kan

		göras baserat på läkarens bedömning.
<p>Överväg utsättning av venetoklax för patienter som kräver en minskning av dosen till mindre än 100 mg under mer än 2 veckor.</p> <p>^aBiverkningar graderades med NCI CTCAE version 4.0.</p> <p>^bKlinisk TLS definierades som laboratorisk TLS med kliniska konsekvenser såsom akut njursvikt, hjärtarytmier, krampanfall och/eller plötsligt dödsfall (se avsnitt Biverkningar).</p>		

Tabell 5. Dosminskning vid TLS och övrig toxicitet för patienter med KLL

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

^aDen ändrade dosen ska ges under 1 vecka innan den ökas.

För patienter med ett behandlingsuppehåll som varat längre än 1 vecka under de första 5 dostitreringsveckorna eller längre än 2 veckor efter avslutad dostitreringsfas, ska risken för TLS bedömas på nytt för att bestämma om en lägre dos krävs när behandlingen återupptas (antingen alla eller vissa nivåer av dostitreringen, se Tabell 5).

Akut myeloisk leukemi

Titreringen av venetoklaxdosen sker dagligen under 3 dagar tillsammans med azacitidin eller decitabin (se tabell 2).

De förebyggande åtgärderna som beskrivs nedan ska följas:

Alla patienter ska ha ett leukocytantal $< 25 \times 10^9/l$ före insättningen av venetoklax och cytoreduktion före behandling kan krävas.

Alla patienter ska vara tillräckligt hydrerade och få läkemedel mot hyperurikemi innan den första dosen venetoklax ges samt under dostitreringsfasen.

Kontrollera blodkemin (kalium, urinsyra, fosfor, kalcium och kreatinin) och korrigerade befintliga avvikelser innan behandlingen med venetoklax påbörjas.

Övervaka blodkemin för tecken på TLS före första dosering, 6–8 timmar efter varje ny dos under titreringen och 24 timmar efter att den slutliga dosen har uppnåtts.

För patienter med riskfaktorer för TLS (t.ex. cirkulerande blastceller, hög leukemibörda i benmärgen, förhöjda nivåer av laktatdehydrogenas [LDH] före behandlingen eller nedsatt njurfunktion) ska ytterligare åtgärder övervägas, bl.a. tätare laboratorieövervakning och lägre startdos av venetoklax.

Övervaka blodcellsantalet kontinuerligt under återhämtning av cytopenier. Dosändring och dosavbrott på grund av cytopenier avgörs av remissionsstatus. Dosändringar av venetoklax vid biverkningar ges i tabell 6.

Tabell 6: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar för AML

Biverkning	Uppkomst	Dosändring
Hematologiska biverkningar		
Neutropeni av grad 4 (ANC < 500/mikroliter) med eller utan feber eller infektion eller trombocytopeni av grad 4 (trombocytantal < 25×10^3 /mikroliter)	Vid uppkomst före uppnådd remission ^a	I de flesta fall ska inte venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin avbrytas på grund av cytopenier innan uppnådd remission.
	Vid första uppkomst efter uppnådd remission och biverkningen varat i minst 7 dagar	Fördröj efterföljande cykel av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin och övervaka blodcellsantalet. Administrera granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) om det är kliniskt indicerat för neutropeni. Vid förbättring till grad 1 eller 2, återuppta venetoklax med samma dos i kombination med azacitidin eller decitabin.

Biverkning	Uppkomst	Dosändring
	Vid efterföljande uppkomster i cykler efter uppnådd remission och biverkningen varat i 7 dagar eller längre	Fördröj efterföljande cykel av venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin och övervaka blodcellsantalet. Administrera G-CSF om det är kliniskt indicerat för neutropeni. Vid förbättring till grad 1 eller 2, återuppta venetoklax med samma dos i kombination med azacitidin eller decitabin, och förkorta behandlingstiden för venetoklax med 7 dagar under alla de efterföljande cyklerna, vilket innebär 21 dagar i stället för 28 dagar. Se produktresumén för azacitidin för mer information.
Icke-hematologiska biverkningar		
	Vid varje uppkomst	

Biverkning	Uppkomst	Dosändring
Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller 4		Avbryt venetoklax om inte förbättring sker med lindrande behandling. Vid förbättring till grad 1 eller baslinjenivå, återuppta venetoklax med samma dos.
^a Överväg benmärgsutvärdering.		

Dosändringar vid samtidigt intag av CYP3A-hämmare

Samtidigt intag av venetoklax och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar exponeringen (dvs. C_{max} och AUC) för venetoklax, vilket kan öka risken för TLS vid behandlingsstarten och under dostitreringsfasen samt för övrig toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

Samtidigt intag av venetoklax med starka CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos patienter med KLL vid insättningen och under dostitreringsfasen (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Om en CYP3A-hämmare måste användas ska de rekommendationer för att hantera interaktioner mellan läkemedel som sammanfattas i tabell 7 följas för alla patienter. Patienterna ska övervakas noggrannare för tecken på toxicitet och ytterligare dosjusteringar kan krävas. Den dos av venetoklax som

användes innan behandlingen med CYP3A-hämmaren inleddes ska återupptas 2 till 3 dagar efter utsättning av hämmaren (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Tabell 7: Hantering av möjliga interaktioner mellan venetoklax och CYP3A-hämmare

Hämmare	Fas	KLL	AML
Stark CYP3A-hämmare	Insättnings- och dostitreringsfas	Kontraindicerad	Dag 1 - 10 mg Dag 2 - 20 mg Dag 3 - 50 mg Dag 4 - 100 mg eller lägre
	Stabil daglig dos (efter dostitreringsfasen)	Minska venetoklaxdosen till 100 mg eller lägre (eller med minst 75 % om den redan har ändrats av andra skäl)	
Måttlig CYP3A-hämmare^a	Alla	Minska venetoklaxdosen med minst 50 %	

^aHos patienter med KLL ska samtidigt intag av venetoklax med måttliga CYP3A-hämmare undvikas vid insättningen och under dostitreringsfasen. Överväg alternativa läkemedel eller minska venetoklaxdosen enligt beskrivningen i den här tabellen.

Utebliven dos

Om en patient inte tar en dos av venetoklax vid schemalagd tidpunkt och det gått mindre än 8 timmar, bör patienten ta dosen så snart som möjligt samma dag. Om det gått mer än 8 timmar efter det att dosen skulle ha tagits, ska patienten inte ta den

glömda dosen, utan istället ta sin dos nästa dag enligt ordinarie doseringsschema.

Om en patient kräks efter dosering ska ingen ytterligare dos tas samma dag. Nästa ordinerade dos ska tas på schemalagd tid nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt Farmakodynamik).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) kan behöva intensivare förebyggande behandling och övervakning för att minska risken för TLS vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se "Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)" ovan). Venetoklax ska endast ges till patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min och < 30 ml/min) om fördelen med behandlingen överväger riskerna. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken på toxicitet på grund av den ökade risken för TLS (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen dosjustering behövs för patienter med mild, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min och < 90 ml/min) (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning. Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning ska övervakas noggrannare avseende tecken på toxicitet vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se avsnitt Biverkningar).

En dosminskning på minst 50 % under hela behandlingstiden rekommenderas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa patienter ska övervakas noggrannare för tecken på toxicitet (se avsnitt Biverkningar).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av venetoklax för barn under 18 år har inte fastställts. De data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik, men inga doseringsrekommendationer kan göras.

Administreringssätt

Venclyxto filmdragerade tabletter är avsedda för peroral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tabletterna hela med vatten, ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska tas i samband med måltid för att undvika risk för bristande effekt (se avsnitt Farmakokinetik). Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller brytas innan de sväljs.

Under dostitreringsfasen ska venetoklax tas på morgonen för att underlätta laboratorieanalys.

Produkter med grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax (se avsnitt Interaktioner).

Varningar och försiktighet

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom, inklusive fatala fall samt njursvikt som kräver dialys, har förekommit vid behandling med venetoklax hos patienter (se avsnitt Biverkningar).

Venetoklax kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för TLS vid insättning och under dositreringsfasen. Elektrolytförändringar som tyder på TLS och kräver omedelbara åtgärder kan förekomma så tidigt som 6–8 timmar efter den första dosen med venetoklax och vid varje dosökning. Under övervakning efter marknads godkännande har TLS, inklusive fatala fall, rapporterats efter en engångsdos med 20 mg venetoklax. Information som beskrivs i avsnitt Dosering, inklusive riskbedömning, profylaktiska åtgärder, dositrerings- och dosändringsschema, laboratorieövervakning och läkemedelsinteraktioner ska följas för att förhindra och minska risken för TLS.

Risken för TLS grundas på flera faktorer, inklusive annan samtidig sjukdom (i synnerhet nedsatt njurfunktion), tumörbörda och splenomegali vid KLL.

Alla patienter ska utvärderas med avseende på risk och ska ges lämplig profylaktisk behandling mot TLS, inklusive hydrering och läkemedel mot hyperurikemi. En bedömning av blodkemi ska göras och avvikelser ska omedelbart korrigeras. Kraftigare åtgärder (intravenös hydrering, tät övervakning samt sjukhusinläggning) ska sättas in om den övergripande risken ökar. Behandlingen bör avbrytas om så krävs och vid återinsättning av venetoklax ska riktlinjerna för dosändring följas (se tabell 4 och tabell 5). Instruktionerna i stycket "Prevention av tumörlyssyndrom (TLS)" ska följas (se avsnitt Dosering).

Samtidigt intag av detta läkemedel och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar exponeringen för venetoklax och kan öka risken för TLS vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer). P-gp- eller BCRP-hämmare kan också öka exponeringen för venetoklax (se avsnitt Interaktioner).

Neutropeni och infektioner

Hos patienter med KLL har neutropeni av grad 3 eller 4 rapporterats under behandling med venetoklax i kombinationsstudier med rituximab eller obinutuzumab och i monoterapistudier (se avsnitt Biverkningar).

Hos patienter med AML är neutropeni av grad 3 eller 4 vanligt innan behandling påbörjas. Neutrofilantalet kan försämrats vid behandling med venetoklax i kombination med ett hypometylerande läkemedel.

Neutropeni kan återkomma vid efterföljande behandlingscykler.

Kontroller av fullständig blodstatus ska göras genom hela behandlingsperioden. Behandlingsavbrott eller minskning av dosen rekommenderas för patienter med svår neutropeni (se avsnitt Dosering).

Allvarliga infektioner, inklusive fall av sepsis med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Övervakning av tecken och symptom på infektion krävs. Misstänkta infektioner ska omedelbart behandlas på lämpligt sätt med antimikrobiella medel, dosavbrott eller dosminskning och tillväxtfaktorer (t ex G-CSF), om det anses motiverat (se avsnitt Dosering).

Immunisering

Säkerhet och effekt vid immunisering med levande, försvagade vaccin under eller efter behandling med venetoklax har inte studerats. Levande vaccin ska inte ges under behandling eller efteråt, förrän B-cellerna återhämtats.

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan orsaka minskad exponering för venetoklax och därmed en risk för bristande effekt. Samtidig användning av venetoklax och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare ska undvikas (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod vid behandling med venetoklax (se avsnitt Graviditet).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Venetoklax metaboliseras i huvudsak av CYP3A.

Läkemedel som kan påverka nivåerna av venetoklax i plasma

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol, en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare, en gång dagligen i 7 dagar hos 11 patienter ledde till en 2,3-faldig ökning av C_{max} samt en 6,4-faldig ökning av AUC_{∞} för venetoklax. Samtidig administrering av ritonavir, en stark CYP3A- och P-gp-hämmare, i en dos på 50 mg dagligen i 14 dagar hos 6 friska individer, ledde till en 2,4-faldig ökning av C_{max} och en 7,9-faldig ökning av AUC för venetoklax. Jämfört med administrering av enbart venetoklax 400 mg, ledde samtidig administrering av 300 mg posakonazol, en stark CYP3A- och P-gp-hämmare, tillsammans med venetoklax 50 mg respektive 100 mg i 7 dagar hos 12 patienter, till en 1,6-faldig respektive 1,9-faldig ökning av C_{max} för venetoklax samt till en 1,9-faldig respektive 2,4-faldig ökning av AUC för venetoklax. Samtidig administrering av venetoklax och andra starka CYP3A4-hämmare

förväntas i genomsnitt ge en 5,8- till 7,8-faldig ökning av AUC för venetoklax.

För patienter som kräver samtidig användning av venetoklax och starka CYP3A-hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir) eller måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) ska venetoklax administreras enligt tabell 7. Patienterna ska övervakas noggrannare avseende tecken på toxicitet och ytterligare dosjusteringar kan komma att krävas. Den dos av venetoklax som användes innan CYP3A-hämmaren sattes in ska återupptas 2 till 3 dagar efter att hämmaren har satts ut (se avsnitt Dosering).

Produkter med grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax eftersom de innehåller CYP3A-hämmare.

P-gp- och BCRP-hämmare

Venetoklax är ett substrat till P-gp och BCRP. Samtidig administrering av 600 mg rifampicin, en P-gp-hämmare, som enkeldos till 11 friska individer ökade C_{\max} för venetoklax med 106 % och AUC_{∞} med 78 %. Samtidig användning av venetoklax och P-gp- och BCRP-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen ska undvikas. Om en P-gp- och BCRP-hämmare måste användas ska patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken för toxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av 600 mg rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, en gång dagligen i 13 dagar till 10 friska individer, minskade C_{\max} för venetoklax med 42 % och AUC_{∞} med 71 %. Samtidig användning av venetoklax och starka CYP3A-inducerare (t ex karbamazepin, fenytoin, rifampicin) eller måttliga CYP3A-inducerare (t ex bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) ska undvikas. Alternativa behandlingar med lägre CYP3A-inducerande aktivitet ska övervägas. Preparat som innehåller johannesört är kontraindicerade vid behandling med venetoklax, eftersom effekten kan försämrats (se avsnitt Kontraindikationer).

Azitromycin

I en läkemedelsinteraktionsstudie hos 12 friska individer ledde samtidig administrering av 500 mg azitromycin första dagen, följt av 250 mg azitromycin en gång dagligen i 4 dagar, till en minskning i C_{\max} med 25 % och en minskning i AUC_{∞} med 35 % för venetoklax. Ingen dosjustering krävs om azitromycin ges tillsammans med venetoklax under en kort tid.

Magsyrereducerande medel

Populationsbaserade, farmakokinetiska analyser tyder på att magsyrereducerande medel (t ex protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister, antacider) inte påverkar biotillgänglighet en av venetoklax.

Gallsyrabindare

Samtidig administrering av gallsyrabindare och venetoklax rekommenderas inte eftersom det kan minska absorptionen av venetoklax. Om en gallsyrabindare ska administreras samtidigt som venetoklax ska produktresumén för gallsyrabindaren följas för att minska interaktionsrisken. Venetoklax ska administreras minst 4-6 timmar efter bindaren.

Substanser vars plasmakoncentration kan påverkas av venetoklax

Warfarin

Administrering av 400 mg venetoklax som enkeldos tillsammans med 5 mg warfarin till tre friska frivilliga i en interaktionsstudie resulterade i 18-28 % ökning av C_{max} och AUC_{∞} för R-warfarin och S-warfarin. Eftersom venetoklax inte uppnådde steady state, rekommenderas att den internationella normaliserade kvoten (INR) övervakas noggrant hos patienter som får warfarin.

Substrat till P-gp, BCRP och OATP1B1

Venetoklax är en P-gp-, BCRP- och OATP1B1-hämmare *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie ledde administrering av en dos på 100 mg venetoklax tillsammans med 0,5 mg digoxin, ett P-gp-substrat, till 35 % ökning i C_{max} för digoxin och 9 % ökning i AUC_{∞} för digoxin. Samtidig administrering av P-gp- eller BCRP-substrat med smala terapeutiska fönster (t ex digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) tillsammans med venetoklax ska undvikas.

Om ett P-gp- eller BCRP-substrat med smalt terapeutiskt fönster måste användas ska det göras med försiktighet. Administrering av perorala P-gp- eller BCRP-substrat, känsliga för hämning i

mag-tarmkanalen (t ex dabigatranetexilat), ska göras så långt ifrån administreringen av venetoklax som möjligt för att minimera en potentiell interaktion.

Om en statin (OATP-substrat) används tillsammans med venetoklax rekommenderas tät övervakning av toxicitet förknippad med statiner.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel hos kvinnor

Kvinnor ska undvika graviditet under behandling med Venclyxto och under minst 30 dagar efter behandlingen har avslutats. Kvinnor i fertil ålder måste därför använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med venetoklax och upp till 30 dagar efter avslutad behandling. För närvarande är det okänt om venetoklax minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor ska därför även använda en barriärmetod.

Graviditet

Embryofetala toxicitetsstudier på djur (se avsnitt Prekliniska uppgifter) tyder på att venetoklax kan skada fostret vid administrering till gravida kvinnor.

Det saknas tillräcklig och välkontrollerad data från användning av venetoklax hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Venetoklax rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedel.

Amning

Det är okänt om venetoklax eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa.

En risk för barn som ammas kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Venclyxto.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av venetoklax på fertilitet hos människa. Baserat på testikeltoxicitet hos hundar vid kliniskt relevanta exponeringar, kan manlig fertilitet påverkas av behandling med venetoklax (se Prekliniska uppgifter). Innan behandlingen påbörjas kan information om att spara sperma ges till vissa manliga patienter.

Trafik

Venclyxto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med venetoklax, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kronisk lymfatisk leukemi

Den övergripande säkerhetsprofilen för Venclyxto baseras på data från 758 patienter med KLL som i kliniska studier behandlats med venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi. Säkerhetsanalysen inkluderade patienter från två

fas 3-studier (CLL14 och MURANO), två fas 2-studier (M13-982 and M14-032) och en fas 1-studie (M12-175). CLL14 var en randomiserad, kontrollerad studie i vilken 212 patienter med tidigare obehandlad KLL och med samsjuklighet, fick venetoklax i kombination med obinutuzumab. MURANO var en randomiserad, kontrollerad studie i vilken 194 patienter som tidigare behandlats för KLL fick venetoklax i kombination med rituximab. I fas 2- och fas 1-studierna behandlades 352 patienter som tidigare behandlats för KLL, däribland 212 patienter med 17p-deletion och 146 patienter med terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, med venetoklax som monoterapi (se avsnitt Farmakodynamik).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %), oavsett grad, hos patienter som behandlats med venetoklax i kombinationsstudierna med obinutuzumab eller rituximab, var neutropeni, diarré och övre luftvägsinfektion. I monoterapistudierna var de vanligaste biverkningarna neutropeni/minskat neutrofilantal, diarré, illamående, anemi, trötthet och övre luftvägsinfektion.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) hos patienter som fått venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab var lunginflammation, sepsis, febril neutropeni och TLS. I monoterapistudierna var de vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) lunginflammation och febril neutropeni.

Akut myeloisk leukemi

Den övergripande säkerhetsprofilen för Venclyxto baseras på data från 314 patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som i kliniska studier

behandlades med venetoklax i kombination med ett hypometylerande läkemedel (azacitidin eller decitabin) (VIALE-A, fas 3, randomiserad och M14-358, fas 1, icke-randomiserad).

I VIALE-A-studien var de vanligast förekommande biverkningarna ($\geq 20\%$) oavsett grad hos patienterna som fick venetoklax i kombination med azacitidin trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni, illamående, diarré, kräkning, anemi, trötthet, lunginflammation, hypokalemi och nedsatt aptit.

De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna ($\geq 5\%$) hos patienterna som fick venetoklax i kombination med azacitidin var febril neutropeni, lunginflammation, sepsis och blödning.

I M14-358-studien var de vanligast förekommande biverkningarna ($\geq 20\%$) oavsett grad hos patienterna som fick venetoklax i kombination med decitabin trombocytopeni, febril neutropeni, illamående, blödning, lunginflammation, diarré, trötthet, yrsel/svimning, kräkning, neutropeni, hypotoni, hypokalemi, nedsatt aptit, huvudvärk, buksmärta och anemi. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna ($\geq 5\%$) var febril neutropeni, lunginflammation, bakteriemi och sepsis.

30-dagars mortaliteten i VIALE-A-studien var 7,4 % (21/283) med venetoklax i kombination med azacitidin och 6,3 % (9/144) i gruppen som fick placebo med azacitidin.

30-dagars mortaliteten i M14-358-studien med venetoklax i kombination med decitabin var 6,5 % (2/31).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna anges enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Kronisk lymfatisk leukemi

Frekvenserna för biverkningarna som har rapporterats med Venclyxto i kombination med obinutuzumab eller rituximab eller som monoterapi hos patienter med KLL sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Biverkningar som rapporterats hos patienter med KLL som behandlats med venetoklax.

Organsystem	Frekvens ^a	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation Övre luftvägsinfektion	
	Vanliga	Sepsis Urinvägsinfektion	Sepsis Lunginflammation Urinvägsinfektion

Organsystem	Frekvens ^a	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
			Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni Anemi Lymfopeni	Neutropeni Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni	Febril neutropeni Lymfopeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalcemi	
	Vanliga	Tumörlyssyndrom Hyperurikemi	Tumörlyssyndrom Hyperkalemi Hyperfosfatemi Hypokalcemi Hyperurikemi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré Kräkning Illamående Förstoppning	
	Vanliga		Diarré Kräkning Illamående
	Mindre vanliga		Förstoppning
Allmänna symtom och/eller	Mycket vanliga	Trötthet	
	Vanliga		Trötthet

Organsystem	Frekvens ^a	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
symtom vid administrerings stället			
Undersökningar	Vanliga	Förhöjd kreatininhalt i blodet	
	Mindre vanliga		Förhöjd kreatininhalt i blodet
^a Endast den högst observerade frekvensen i studierna rapporteras (baserat på studierna CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 och M12-175).			

Akut myeloisk leukemi

Frekvenserna för biverkningarna som har rapporterats med Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel hos patienter med AML sammanfattas i tabell 9.

Tabell 9: Rapporterade biverkningar hos patienter med AML som har behandlats med venetoklax

Organsystem	Frekvens	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Lunginflammation ^b Sepsis ^b Urinvägsinfektion	Lunginflammation ^b Sepsis ^b
	Vanliga		

Organsystem	Frekvens	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
			Urinvägsinfektion
Blodet och lymf systemet	Mycket vanliga	Neutropeni ^b Febril neutropeni Anemi ^b Trombocytopeni ^b	Neutropeni ^b Febril neutropeni Anemi ^b Trombocytopeni ^b
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalemi Nedsatt aptit	Hypokalemi
	Vanliga	Tumörlyssyndrom	Nedsatt aptit
	Mindre vanliga		Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel/svimning ^b Huvudvärk	
	Vanliga		Yrsel/svimning ^b
	Mindre vanliga		Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni Blödning ^b	Blödning ^b
	Vanliga		Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Andnöd	
	Vanliga		Andnöd
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Diarré Kräkning	

Organsystem	Frekvens	Alla grader ^a	Grad $\geq 3^a$
		Stomatit Buksmärta	
	Vanliga		Illamående Diarré Kräkning
	Mindre vanliga		Stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Kolecystit/koleliti- iasis ^b	Kolecystit/koleliti- iasis ^b
Muskuloskeletal- a systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk	
	Mindre vanliga		Ledvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket vanliga	Trötthet Asteni	
	Vanliga		Trötthet Asteni
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktnedgång Bilirubinstegring i blodet	
	Vanliga		Viktnedgång Bilirubinstegring i blodet

^aEndast den högsta frekvensen som har observerats i studierna rapporteras (baserat på studierna VIALE-A och M14-358).

^bInnefattar flera biverkningstermer

Avslutad behandling och dosminskning på grund av biverkningar

Kronisk lymfatisk leukemi

I studierna CLL14 och MURANO avslutade 16 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab eller rituximab behandlingen på grund av biverkningar. I studierna med venetoklax som monoterapi avslutade 11 % av patienterna behandlingen på grund av biverkningar.

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 21 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab i CLL14-studien, hos 15 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med rituximab i MURANO-studien och hos 14 % av patienterna i studierna med venetoklax som monoterapi.

Tillfälliga dosavbrott på grund av biverkningar förekom hos 74 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med obinutuzumab i CLL14-studien och hos 71 % av patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med rituximab i MURANO-studien; den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott av venetoklax var neutropeni (41 % i CLL14-studien och 43 % i MURANO-studien). I studierna med venetoklax som monoterapi förekom tillfälligt dosavbrott på grund av biverkningar hos 40 % av patienterna; den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott var neutropeni (5 %).

Akut myeloisk leukemi

I VIALE-A-studien avslutade 24 % av patienterna som fick kombinationen venetoklax och azacitidin behandlingen med venetoklax på grund av biverkningar. Dosminskning av venetoklax på grund av biverkningar förekom hos 2 % av patienterna. Avbrott i doseringen av venetoklax på grund av biverkningar inträffade hos 72 % av patienterna. Bland patienterna som uppnådde leukemifri benmärg genomgick 53 % dosavbrott för ANC <500/mikroliter. Den vanligaste biverkningen som ledde till dosavbrott (>10 %) av venetoklax var febril neutropeni, neutropeni, lunginflammation och trombocytopeni.

I M14-358-studien avslutade 26 % av patienterna som behandlades med kombinationen av venetoklax och decitabin behandlingen på grund av biverkningar. Dossänkningar på grund av biverkningar inträffade hos 6 % av patienterna. Dosavbrott på grund av biverkningar inträffade hos 65 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosavbrott (≥ 5 %) av venetoklax var febril neutropeni, neutropeni/minskat neutrofilantal, lunginflammation, minskat antal blodplättar och minskat antal vita blodkroppar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom är en viktig identifierad risk vid insättning av venetoklax.

Kronisk lymfatisk leukemi

I de initiala fas 1-dosstudierna, vilka hade en kortare titreringsfas (2-3 veckor) och högre startdos, var incidensen för TLS 13 % (10/77: 5 fall av laboratorisk TLS och 5 fall av klinisk TLS), inklusive 2 dödsfall och 3 fall av akut njursvikt, varav 1 som krävde dialys.

Risken för TLS minskade efter att doseringsregimen ändrats och justeringar för profylax och övervakningsåtgärder införts. I kliniska studier på venetoklax lades patienterna in på sjukhus om de hade någon mätbar lymfkörtel ≥ 10 cm eller både absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$ och någon mätbar lymfkörtel ≥ 5 cm, för att möjliggöra intensivare hydrering och övervakning under den första dagen för dosering med 20 mg och 50 mg under titreringsfasen (se avsnitt Dosering).

Hos 168 KLL-patienter med en startdos på 20 mg dagligen som under en period på 5 veckor ökades upp till 400 mg dagligen i studierna M13-982 and M14-032, var förekomsten av TLS 2 %. Samtliga fall var laboratorisk TLS (avvikande laboratorievärden som uppfyllde ≥ 2 av följande kriterier inom 24 timmar efter varandra: kalium > 6 mmol/l, urinsyra > 476 $\mu\text{mol/l}$, kalcium $< 1,75$ mmol/l eller fosfor $> 1,5$ mmol/l eller sådana fall som rapporterats som TLS) och förekom hos patienter med en lymfkörtel/lymfkörtlar ≥ 5 cm eller absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. Inga fall av klinisk TLS, såsom akut njursvikt, hjärtarytmier eller plötsligt dödsfall och/eller krampanfall observerades hos dessa patienter. Alla patienter hade CrCl ≥ 50 ml/min.

I den öppna, randomiserade fas 3-studien (MURANO), var incidensen för TLS 3 % (6/194) hos patienter som behandlades med venetoklax+rituximab. Efter att 77/389 patienter inkluderats i studien, korrigerades protokollet för att inkludera gällande TLS-

profylax och de övervakningsåtgärder som beskrivs i "Dosering" (se avsnitt Dosering). Samtliga fall av TLS förekom under dostitreringsfasen av venetoklax och åtgärdades inom två dagar. Alla sex patienterna fullföljde dostitreringen upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg venetoklax. Inga fall av klinisk TLS observerades hos patienterna som följde det gällande dostitreringsschemat på 5 veckor samt TLS-profylax och övervakningsåtgärder (se avsnitt Dosering). Förekomsten avvikande laboratorievärden av grad ≥ 3 , relevanta för TLS, var hyperkalemi 1 %, hyperfosfatemi 1 % och hyperurikemi 1 %.

I den öppna, randomiserade, fas 3-studien (CLL14), var incidensen för TLS 1,4 % (3/212) hos patienter som behandlades med venetoklax + obinutuzumab. Alla de tre fallen av TLS åtgärdades och ledde inte till avslutat deltagande i studien. Administreringen av obinutuzumab försenades i två fall på grund av TLS.

Under övervakning efter marknadsgodkännande har TLS, inklusive fatala fall, rapporterats efter en engångsdos med 20 mg venetoklax (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Akut myeloisk leukemi

I den randomiserade fas 3-studien (VIALE-A) med venetoklax i kombination med azacitidin var incidensen av tumörlyssyndrom 1,1 % (3/283, 1 fall av kliniskt tumörlyssyndrom). För studien krävdes en minskning av antalet vita blodkroppar till $< 25 \times 10^9/l$ före insättning av venetoklax och ett dostitreringsschema i tillägg till standardmässiga förebyggande åtgärder och övervakningsåtgärder (se avsnitt Dosering). Alla fall av tumörlyssyndrom inträffade under dostitreringen.

I M14-358-studien rapporterades inga händelser av laboratoriskt eller kliniskt tumörlyssyndrom med venetoklax i kombination med decitabin.

Neutropeni och infektioner

Neutropeni är en känd risk vid behandling med Venclyxto.

Kronisk lymfatisk leukemi

I CLL14-studien rapporterades neutropeni (alla grader) hos 58 % av patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen; tillfälliga dosavbrott förekom hos 41 % av patienterna som behandlades med venetoklax + obinutuzumab och 2 % avslutade behandlingen med venetoklax på grund av neutropeni. Neutropeni av grad 3 rapporterades hos 25 % av patienterna och neutropeni av grad 4 hos 28 % av patienterna. Varaktigheten för neutropeni av grad 3 eller 4 var i median 22 dagar (intervall: 2–363 dagar). Febril neutropeni rapporterades hos 6 % av patienterna, infektioner av grad ≥ 3 hos 19 % och allvarliga infektioner hos 19 % av patienterna. Dödsfall till följd av infektion förekom hos 1,9 % av patienterna under behandling och hos 1,9 % av patienterna efter avslutad behandling.

I MURANO-studien rapporterades neutropeni (alla grader) hos 61 % av patienterna i venetoklax + rituximab-armen. Hos 43 % av patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab förekom dosavbrott och 3 % av patienterna avslutade behandlingen med venetoklax på grund av neutropeni. Neutropeni av grad 3 rapporterades hos 32 % av patienterna och neutropeni

av grad 4 hos 26 % av patienterna. Varaktigheten för neutropeni av grad 3 eller 4 var i median 8 dagar (intervall: 1-712 dagar). Vid behandling med venetoklax + rituximab rapporterades febril neutropeni hos 4 % av patienterna, grad ≥ 3 infektioner hos 18 % och allvarliga infektioner hos 21 % av patienterna.

Akut myeloisk leukemi

I VIALE-A-studien rapporterades neutropeni av grad ≥ 3 hos 45 % av patienterna. Följande rapporterades också i venetoklax- + azacitidingruppen jämfört med placebo- + azacitidingruppen: febril neutropeni: 42 % jämfört med 19 %, infektioner av grad ≥ 3 : 64 % jämfört med 51 % och allvarliga infektioner: 57 % jämfört med 44 %.

I M14-358-studien rapporterades neutropeni hos 35 % (alla grader) och 35 % (grad 3 eller 4) av patienterna i gruppen med venetoklax + decitabin.

Pediatriisk population

Säkerhetsprofilen för venetoklax hos pediatriiska patienter baseras på data från en öppen fas 1-studie (M13-833) med 140 pediatriiska och unga vuxna patienter med recidiverande eller refraktära maligniteter (se avsnitt Farmakodynamik). Inga nya risker eller säkerhetsfrågor identifierades i studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för venetoklax. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och lämplig understödande behandling ska sättas in. Under dositeringsfasen ska behandlingen sättas ut och patienten övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på TLS (feber, frossa, illamående, kräkning, förvirring, andnöd, kramper, oregelbunden hjärtrytm, mörk eller grumlig urin, onormal trötthet, muskel- eller ledvärk, buksmärta och svullnad) samt andra toxiciteter (se avsnitt Doser). På grund av venetoklax höga distributionsvolym och proteinbindning är det inte troligt att dialys skulle ge någon betydande avlägsning av venetoklax.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Venetoklax är en potent, selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2). Överuttryck av BCL-2 har visats hos KLL- och AML-celler där det bidrar till överlevnad av tumörcellerna och förknippas med resistens mot kemoterapi. Venetoklax binder direkt till bindningsstället för BH3 på BCL-2, vilket tränger bort proapoptiska protein med BH3-motiv, såsom BIM och initierar permeabilitet i mitokondriens yttermembran (MOMP),

kaspasaktivering och programmerad celldöd. I icke-kliniska studier har venetoklax visat cytotoxisk aktivitet i tumörceller med ett överuttryck av BCL-2.

Farmakodynamisk effekt

Kardiell elektrofysiologi

Effekten av upprepade doser av venetoklax, upp till 1200 mg en gång dagligen, på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, enarmad studie med 176 patienter. Venetoklax hade ingen effekt på QTc-intervallet och det fanns inget samband mellan exponering för venetoklax och förändring i QTc-intervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

Venetoklax i kombination med obinutuzumab för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL - studie BO25323 (CLL14)

En randomiserad (1:1), multicenter, öppen fas 3-studie utvärderade effekten och säkerheten med venetoklax + obinutuzumab mot obinutuzumab + klorambucil hos patienter med tidigare obehandlad KLL och med samsjuklighet (total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] score >6 eller kreatininclearance [CrCl] <70 ml/min). Patienterna i studien utvärderades avseende risk för TLS och fick profylax efter behov innan administrering med obinutuzumab. Alla patienter fick 100 mg obinutuzumab på dag 1 i cykel 1, följt av 900 mg som kunde administreras på dag 1 eller dag 2, därefter fick de 1000 mg på dag 8 och dag 15 i cykel 1 och på dag 1 i varje efterföljande cykel, i totalt 6 cykler. På dag 22 i

cykel 1, påbörjade patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen ett 5 veckors dostitreringsschema med venetoklax som pågick fram till och med dag 28 i cykel 2. Efter avslutat dostitreringsschema, fortsatte patienterna med 400 mg venetoklax en gång dagligen, från dag 1 i cykel 3 till den sista dagen i cykel 12. Varje cykel var 28 dagar. Patienterna som randomiserats till obinutuzumab + klorambucil-armen fick 0,5 mg/kg peroral klorambucil på dag 1 och dag 15 i cykel 1-12. Patienterna fortsatte att följas för sjukdomsprogression och total överlevnad (OS) efter avslutad behandling.

De båda studiearmarna hade liknande demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen. Medianåldern var 72 år (åldersspann: 41 till 89 år), 89 % var vita och 67 % var män, 36 % hade Binetstadium B och 43 % hade Binetstadium C. Medianpoängen på CIRS var 8,0 (intervall: 0 till 28) och 58 % av patienterna hade CrCl <70 ml/min. 17p-deletion detekterades hos 8 % av patienterna, TP53-mutationer hos 10 %, 11q-deletion hos 19 %, och omuterad *IgVH* hos 57 %. Uppföljningstiden vid tidpunkten för den primära analysen var 28 månader i median (intervall: 0 till 36 månader).

Vid baslinjen var medianvärdet för lymfocytantal 55×10^9 celler/l i båda studiearmarna. På dag 15 i cykel 1 hade medianantalet minskat till $1,03 \times 10^9$ celler/l (intervall: 0,2 till $43,4 \times 10^9$ celler/l) i obinutuzumab + klorambucil-armen och till $1,27 \times 10^9$ celler/l (intervall: 0,2 till $83,7 \times 10^9$ celler/l) i venetoklax + obinutuzumab-armen.

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

Vid tidpunkten för den primära analysen (brytdatum 17 augusti 2018) hade 14 % (30/216) av patienterna i venetoklax + obinutuzumab-armen en PFS-händelse av sjukdomsprogression eller dödsfall jämfört med 36 % (77/216) i obinutuzumab + klorambucil-armen, enligt prövarnas utvärdering (riskkvot [HR]: 0,35 [95 % konfidensintervall [KI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifierat log-ranktest). Median-PFS uppnåddes inte i någon av studiearmarna.

Progressionsfri överlevnad utvärderades också av en oberoende granskningskommitté (IRC) och överensstämde med prövarbedömd PFS.

Prövarbedömd total svarsfrekvens (ORR) var 85 % (95 % KI: 79,2; 89,2) i venetoklax + obinutuzumab-armen och 71 % (95 % KI: 64,8; 77,2) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p = 0,0007$, Cochran-Mantel-Haenszel-test). Andelen med prövarbedömd komplett remission + komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CR + CRi) var 50 % i venetoklax + obinutuzumab-armen och 23 % i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszel-test).

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter behandlingen utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktionsanalys (ASO-PCR). Mindre än 1 KLL-cell

per 10^4 leukocyter definierades som MRD-negativitet. Andelen MRD-negativa i perifert blod var 76 % (95 % KI: 69,2; 81,1) i venetoklax + obinutuzumab-armen jämfört med 35 % (95 % KI: 28,8; 42,0) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$). Enligt protokoll utvärderades endast MRD i benmärg hos patienter som svarat på behandlingen (CR/CRi och partiell remission [PR]). Andelen MRD-negativa i benmärg var 57 % (95 % KI: 50,1; 63,6) i venetoklax + obinutuzumab-armen och 17 % (95 % KI: 12,4; 22,8) i obinutuzumab + klorambucil-armen ($p < 0,0001$).

65 månaders uppföljning

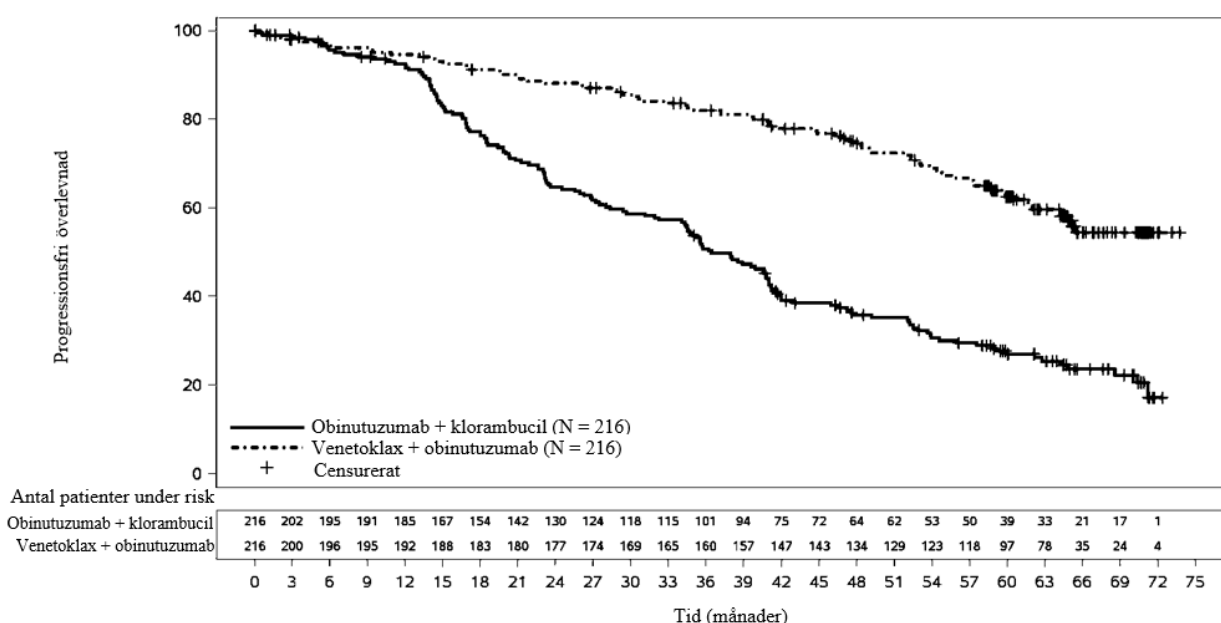
Effekten utvärderades efter en medianuppföljning på 65 månader (brytdatum 8 november 2021). Effekresultaten för CLL14 vid 65 månaders uppföljning anges i tabell 10. Kaplan-Meier-kurvan över prövarbedömd PFS visas i figur 1.

Tabell 10: Prövarbedömda effekresultat i CLL14 (65 månaders uppföljning)

Effektmått	Venetoklax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + klorambucil N = 216
Progressionsfri överlevnad		
Antal fall (%)	80 (37)	150 (69)
Median, månader (95 % KI)	NR (64,8; NE)	36,4 (34,1; 41,0)
Risikkvot, stratifierad (95 % KI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Total överlevnad		
Antal fall (%)	40 (19)	57 (26)

Riskkvot, stratifierad (95 % KI)	0,72 (0,48; 1,09)
KI = konfidensintervall; NE = ej möjligt att utvärdera; NR = ej uppnått	

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över prävarberörd progressionsfri överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i CLL14 med 65 månaders uppföljning



Fördelen i PFS vid behandling med venetoklax + obinutuzumab jämfört med obinutuzumab + klorambucil sågs i alla subgrupper av patienter som utvärderades, inklusive högriskpatienter med deletion 17p- och/eller TP53-mutation och/eller icke-muterad IgVH.

Venetoklax i kombination med rituximab för behandling av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling-studie GO28667 (MURANO)

I en randomiserad (1:1), multicenter, öppen, fas 3-studie utvärderades säkerheten och effekten av venetoklax + rituximab

mot bendamustin + rituximab (BR) hos patienter som tidigare behandlats mot KLL. Patienterna i venetoklax + rituximab-armen avslutade dostitreringsschemat på 5 veckor för Venclyxto och fick sedan 400 mg en gång dagligen i 24 månader från dag 1 i första behandlingscykeln med rituximab, om inte sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod. Rituximab sattes in efter dostitreringsschemat på 5 veckor med en dos på 375 mg/m² i cykel 1 och 500 mg/m² i cyklerna 2-6. Varje cykel var 28 dagar. Patienter som randomiserats till BR, fick bendamustin med en dos på 70 mg/m² på dag 1 och 2 i 6 cykler och rituximab enligt ovan beskrivning.

Medianåldern var 65 år (intervall: 22 till 85); 74 % var män och 97 % var vita. Mediantiden från diagnos var 6,7 år (intervall 0,3 till 29,5). Medianantalet tidigare behandlingar var 1 (intervall: 1 till 5); inklusive alkylerande medel (94 %), anti-CD20 antikroppar (77 %), hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (2 %) och tidigare purinanaloger (81 %, inklusive 55 % fludrabin + cyklofosfamid + rituximab (FCR)). Vid baslinjen hade 47 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och 68 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. 17p deletion förekom hos 27 % av patienterna, TP53-mutation hos 26 %, 11q deletion hos 37 % och omuterad *IgVH*-gen hos 68 %. Uppföljningstiden till den primära analysen var i median 23,8 månader (intervall: 0,0 till 37,4 månader).

Progressionsfri överlevnad bedömdes av prövare utifrån de uppdaterade riktlinjerna (2008) som tagits fram av NCI-WG vid IWCLL.

Vid tidpunkten för den primära analysen (brytdatum 8 maj 2017) hade 16 % (32/194) av patienterna i venetoklax + rituximab-armen haft en PFS-händelse jämfört med 58 % (114/195) i bendamustin + rituximab-armen (HR: 0,17 [95 % KI: 0,11; 0,25], $p < 0,0001$, stratifierat log-ranktest). PFS-händelserna innefattade 21 fall av sjukdomsprogression och 11 dödsfall i venetoklax + rituximab-armen och 98 fall av sjukdomsprogression och 16 dödsfall i bendamustin + rituximab-armen. Median-PFS uppnåddes inte i venetoklax + rituximab-armen och var 17,0 månader (95 % KI: 15,5; 21,6) i bendamustin + rituximab-armen.

Estimerad PFS vid 12 och 24 månader var 93 % (95 % KI: 89,1; 96,4) och 85 % (95 % KI: 79,1; 90,6) i venetoklax + rituximab-armen och 73 % (95 % KI: 65,9; 79,1) och 36 % (95 % KI: 28,5; 44,0) i bendamustin + rituximab-armen.

Effektresultat från den primära analysen utvärderades även av IRC och visade en statistisk signifikant riskminskning för progression eller dödsfall med 81 % för patienter som behandlats med venetoklax + rituximab (HR: 0,19 [95 % KI: 0,13, 0,28]; $p < 0,0001$).

Prövarbedömd total svarsfrekvens (ORR) för patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab var 93 % (95 % KI: 88,8; 96,4) med en komplett remission (CR) + komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning (CRi)-frekvens på 27 %, nodulär partiell remission (nPR)-frekvens på 3 % och partiell remission (PR)-frekvens på 63 %. För patienter som behandlades med bendamustin + rituximab var ORR 68 % (95 % KI: 60,6; 74,2) med en CR + CRi-frekvens på 8 %, nPR-frekvens på 6 % och

PR-frekvens på 53 %. Medianvärdet för varaktighet av behandlingssvar (DOR) hade inte uppnåtts efter en uppföljning på cirka 23,8 månader i median. IRC-bedömd ORR för patienter som behandlades med venetoklax + rituximab var 92 % (95 % KI: 87,6; 95,6) med en CR + CRi-frekvens på 8 %, nPR-frekvens på 2 % och PR-frekvens på 82 %. För patienter som behandlades med bendamustin + rituximab var IRC-bedömd ORR 72 % (95 % KI: 65,5; 78,5) med en CR + CRi-frekvens på 4 %, nPR-frekvens på 1 % och PR-frekvens på 68 %. Skillnaden i bedömningen av komplett remission mellan den oberoende granskningskommittén (IRC) och prövare berodde på utvärderingen av kvarvarande adenopati på datortomografibilder. Arton patienter i venetoklax + rituximab-armen och 3 patienter i bendamustin + rituximab-armen var negativa i benmärgen och hade lymfkörtlar < 2 cm.

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter kombinationsbehandlingen utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktion (ASO-PCR) och/eller flödescytometri. Mindre än 1 KLL-cell per 10^4 leukocyter definierades som MRD-negativitet. Andelen MRD-negativa i perifert blod var 62 % (95 % KI: 55,2; 69,2) i venetoklax + rituximab-armen jämfört med 13 % (95 % KI: 8,9; 18,9) i bendamustin + rituximab-armen. Av de med tillgängliga MRD-analysresultat i perifert blod, var 72 % (121/167) i venetoklax + rituximab-armen och 20 % (26/128) i bendamustin + rituximab-armen MRD-negativa. Andelen MRD-negativa i benmärg var 16 % (95 % KI: 10,7; 21,3) i venetoklax + rituximab-armen och 1 % (95 % KI: 0,1; 3,7) i bendamustin + rituximab-armen. Av de med tillgängliga

MRD-analysresultat i benmärg, var 77 % (30/39) i venetoklax + rituximab-armen och 7 % (2/30) i bendamustin + rituximab-armen MRD-negativa.

Median-OS uppnåddes inte i någon av behandlingsarmarna.

Dödsfall inträffade hos

8 % (15/194) av patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab och hos 14 % (27/195) av patienterna som behandlades med bendamustin + rituximab (riskkvot: 0,48 [95 % KI: 0,25; 0,90]).

Vid brytdatumet hade 12 % (23/194) av patienterna i venetoklax + rituximab-armen och 43 % (83/195) av patienterna i bendamustin + rituximab-armen påbörjat en ny leukemibehandling eller avlidit (stratifierad riskkvot: 0,19 [95 % KI: 0,12; 0,31]). Mediantiden till ny leukemibehandling eller dödsfall uppnåddes inte i venetoklax + rituximab-armen och var 26,4 månader i bendamustin + rituximab-armen.

59 månaders uppföljning

Effekten utvärderades efter en medianuppföljning på 59 månader (brytdatum 8 maj 2020).

Effektresultaten för MURANO vid 59 månaders uppföljning anges i tabell 11.

Tabell 11: Prövarbedömd effektresultat i MURANO (59 månaders uppföljning)

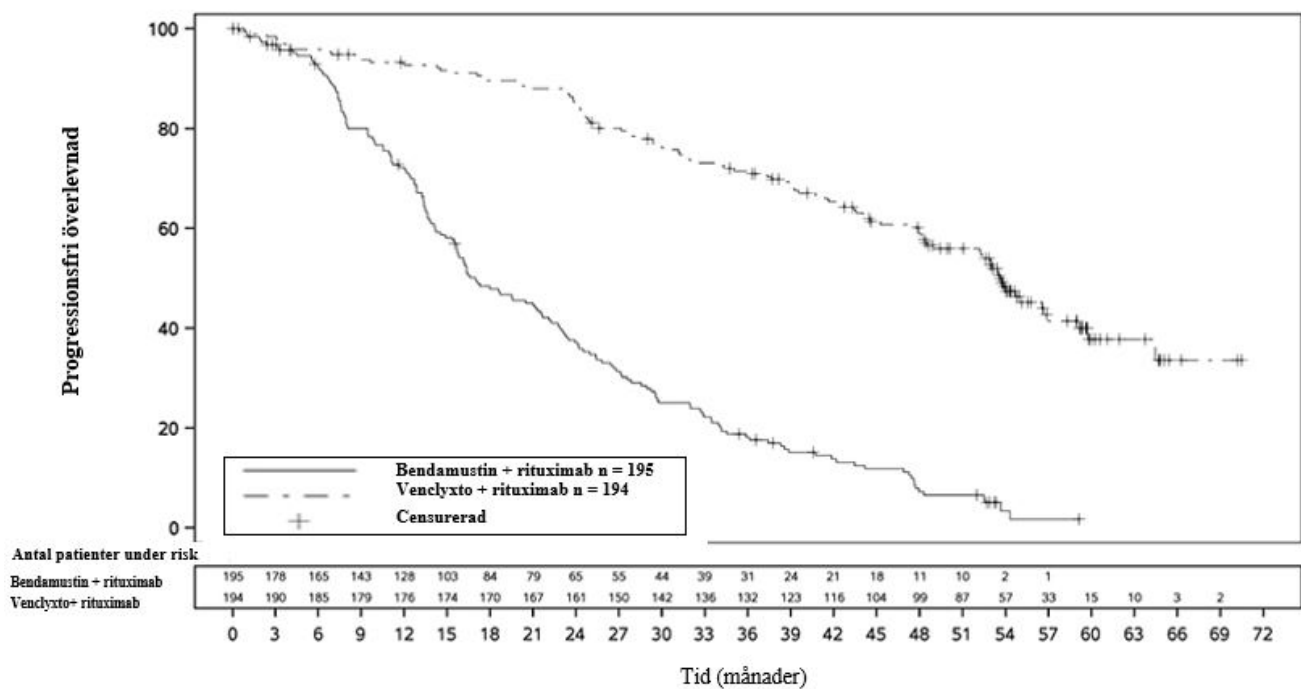
Effektmått	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Median, månader (95 % KI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Riskkvot, stratifierad (95 % KI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Total överlevnad		
Antal händelser (%)	32 (16)	64 (33)
Riskkvot (95 % KI)	0,40 (0,26; 0,62)	
Estimat vid 60 månader, % (95 % KI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Tid till nästa leukemibehandling		
Antal händelser (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Median, månader (95 % KI)	58 (55,1; NE)	24 (20,7; 29,5)
Riskkvot, stratifierad (95 % KI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD-negativitet^c		
Perifert blod efter behandlingen, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Estimerad PFS 3 år efter behandlingsslut, % (95 % KI) ^e	61 (47,3; 75,2)	NA ^f

Effektmått	Venetoklax + rituximab N = 194	Bendamustin + rituximab N = 195
Estimerad OS 3 år efter behandlingsslut, % (95 % KI) ^e	95 (90,0; 100,0)	NA ^f
<p>KI = konfidensintervall; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; NE = ej möjligt att utvärdera; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad; NA = ej tillämbart.</p> <p>^a87 och 14 händelser i venetoklax + rituximab-armen utgjordes av sjukdomsprogression samt dödsfall, jämfört med 148 respektive 19 händelser i bendamustin + rituximab-armen.</p> <p>^b68 och 21 händelser i venetoklax + rituximab-armen utgjordes av patienter som påbörjade en ny leukemibehandling samt dödsfall, jämfört med 123 respektive 26 händelser i bendamustin + rituximab-armen.</p> <p>^cMinimal kvarvarande sjukdom utvärderades med allelspecifik oligonukleotid polymeraskedjereaktion (ASO-PCR) och/eller flödescytometri. Gränsvärdet för negativt utfall var 1 KLL-cell per 10⁴ leukocyter.</p> <p>^dHos patienter som fullföljde venetoklaxbehandlingen utan progression (130 patienter).</p> <p>^eHos patienter som fullföljde venetoklaxbehandlingen utan progression och var MRD-negativa (83 patienter).</p> <p>^fIngen motsvarighet till besöket vid behandlingsslut i bendamustin + rituximab-armen.</p>		

Totalt fullföljde 130 patienter i venetoklax + rituximab-armen 2 års venetoklaxbehandling utan progression. För dessa patienter var estimerad PFS, 3 år efter behandlingslut, 51 % (95 % KI: 40,2; 61,9).

Kaplan-Meier-kurvan över prövarbedömd PFS visas i figur 2.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i MURANO (brytdatum 8 maj 2020) med 59 månaders uppföljning

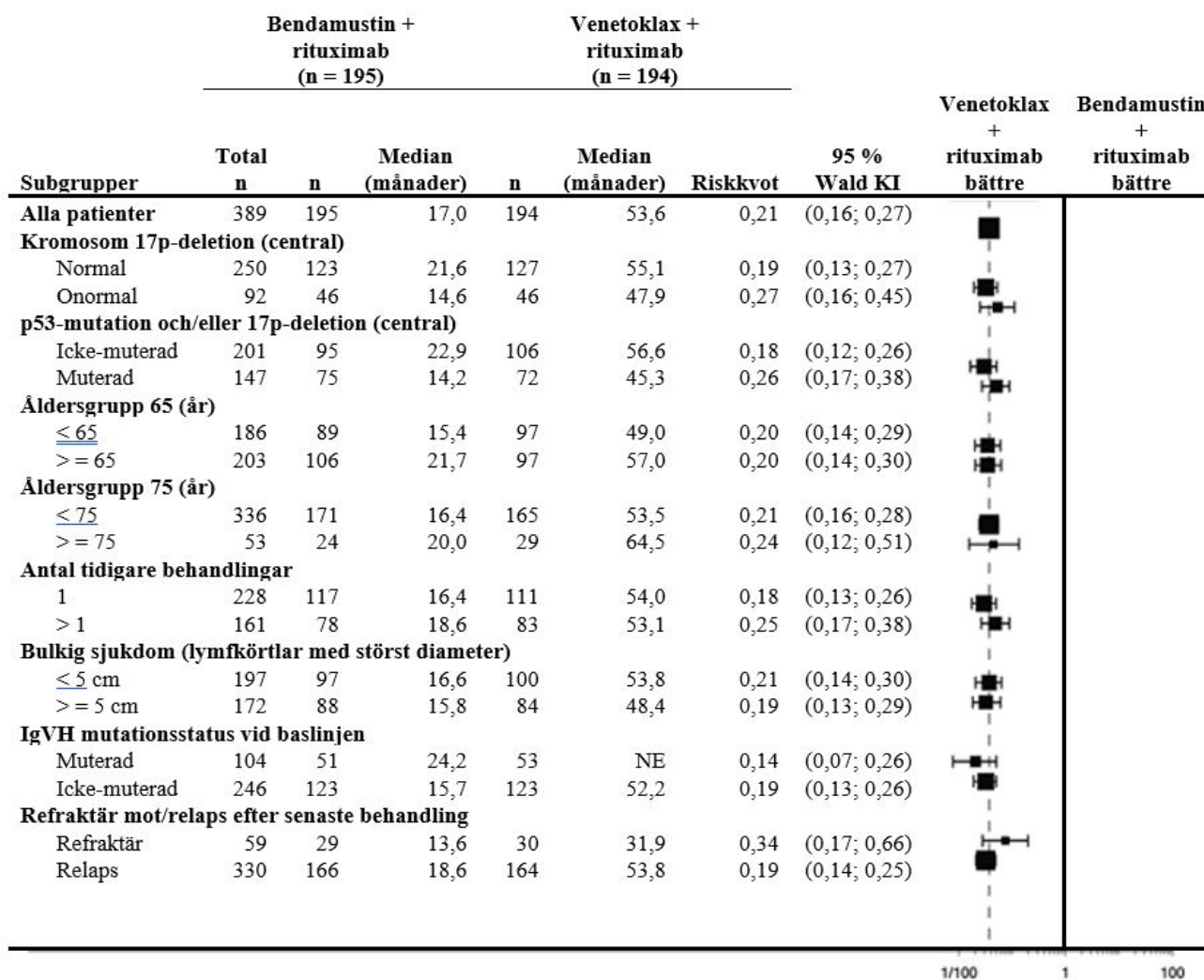


Resultat av subgruppsanalyser

Den observerade fördelen avseende PFS med venetoklax + rituximab jämfört med bendamustin + rituximab var

konsekvent i alla subgrupper av patienter som utvärderades, inklusive högriskpatienter med deletion 17p/*TP53*-mutation och/eller icke-muterad *IgVH* (figur 3).

Figur 3. Skogsdiagram (forest plot) av prövarbedömd progressionsfri överlevnad i subgrupper från MURANO (brytdatum 8 maj 2020) med 59 månaders uppföljning



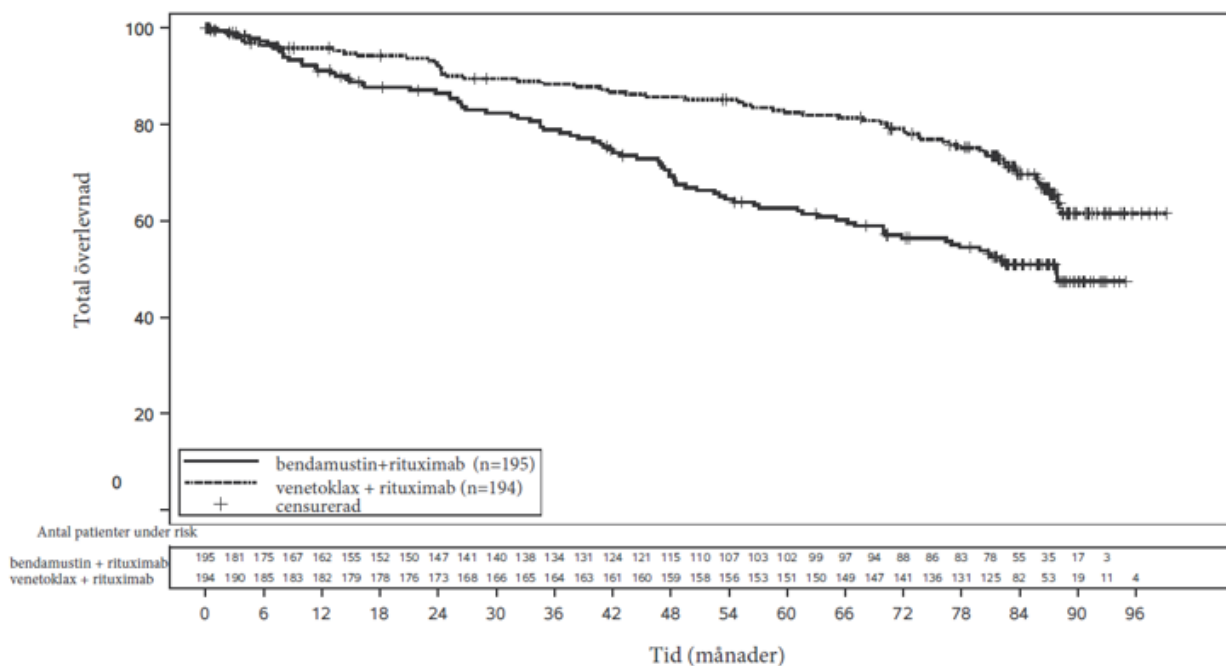
Status avseende 17p-deletion bestämdes med testresultat från central laboratorieanalys. Icke-stratifierad riskkvot visas på x-axeln i logaritmisk skala. NE = ej möjligt att utvärdera.

Slutlig analys av total överlevnad (86 månaders uppföljning)

Vid tidpunkten för den slutliga analysen av total överlevnad (brytdatum 3 augusti 2022) hade totalt 144 av de randomiserade

patienterna avlidit; 60/194 patienter (31 %) i venetoklax + rituximab-armen och 84/195 patienter (43 %) i bendamustin + rituximab-armen. Medianvärdet för total överlevnad hade inte uppnåtts i venetoklax + rituximab-armen och var 88 månader i bendamustin + rituximab-armen. Den estimerade risken för död minskade med 47 % för patienterna som behandlades med venetoklax + rituximab (stratifierad riskkvot (HR) = 0,53; 95% KI: 0,37; 0,74). Analysen för slutlig total överlevnad kontrollerades inte för typ I-fel. Kaplan-Meier kurvan över total överlevnad visas i figur 4.

Figur 4. Kaplan-Meier kurva över total överlevnad (i intent-to-treat-populationen) i MURANO (brytdatum 3 augusti 2022) med 86 månaders uppföljning



Venetoklax som monoterapi för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation – studie M13-982

Säkerheten och effekten av venetoklax utvärderades i en enarmad, öppen, multicenterstudie (M13-982) med 107 patienter som

tidigare behandlats för KLL med 17p deletion. Patienterna följde ett dositreringsschema på 4 till 5 veckor med en startdos på 20 mg som ökades till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Patienterna fortsatte sedan med en dos på 400 mg venetoklax en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller tills dess att oacceptabel toxicitet uppstod. Medianåldern var 67 år (intervall: 37 till 85 år), 65 % var män och 97 % var vita. Mediantiden från diagnos var 6,8 år (intervall: 0,1 till 32 år, n=106). Medianantalet tidigare behandlingar mot KLL var 2 (intervall: 1 till 10 behandlingar), 49,5 % hade fått behandling med en nukleosidanalogue, 38 % hade fått rituximab och 94 % hade fått behandling med en alkylator (inklusive 33 % med bendamustin). Vid baslinjen hade 53 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm och 51 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$. Av dessa patienter var 37 % (34/91) refraktära mot fludarabin, 81 % (30/37) hade en omuterad *IgVH*-gen och 72 % (60/83) hade en *TP53*-mutation. Mediantiden för behandling vid utvärderingstillfället var 12 månader (intervall: 0 till 22 månader).

Det primära effektmåttet var ORR och utvärderades av IRC, utifrån de uppdaterade riktlinjer (2008) som tagits fram av NCI-WG, vid IWCLL. Effekresultaten redovisas i Tabell 12. Effektdata visas för 107 patienter med brytdatum den 30 april 2015. Ytterligare 51 patienter inkluderades i en utökad kohortstudie avseende säkerhet. Prövarens bedömning av effekresultaten presenteras för 158 patienter med ett senare brytdatum, 10 juni 2016. Mediantiden för behandling för 158 patienter var 17 månader (intervall: 0 till 34 månader).

Tabell 12. Effekresultat hos patienter som tidigare behandlats för KLL med 17p-deletion (studie M13-982)

Effektmått	Bedömning av IRC (n=107) ^a	Prövarens bedömning (n=158) ^b
Brytdatum	30 april 2015	10 juni 2016
ORR, % (95% KI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, månader, median (95 % KI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % KI) 12-månadersbedömning 24-månadersbedömning	72 (61,8; 79,8) NA	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, månader, median (95 % KI)	NR	27,2 (21,9; NR)
TTR, månader, median (intervall)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

^aEn patient hade inte 17p-deletion.

^bInklusive 51 ytterligare patienter från den utökade kohortstudien avseende säkerhet.

KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig benmärgsåterhämtning;

DOR = varaktighet av behandlingssvar; IRC = utvärdering av en oberoende kommitté; nPR = nodulär PR; NA = ej tillgängligt;

NR = ej uppnått; ORR = total svarsfrekvens; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell remission; TTR = tid till första behandlingssvar.

Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) utvärderades med flödescytometri hos 93 av 158 patienter med CR, CRi eller PR med begränsad kvarvarande sjukdom vid behandling med venetoklax. Ett resultat under 0,0001 (<1 KLL-cell per 10^4 leukocyter i provet) definierades som MRD-negativitet. Tjugosju procent (42/158) av patienterna var MRD-negativa i det perifera blodet, inklusive 16 patienter som också var MRD-negativa i benmärgen.

Venetoklax som monoterapi för behandling av KLL-patienter efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg - studie M14-032

Effekten och säkerheten för venetoklax hos KLL-patienter efter terapivikt på ibrutinib eller idelalisib utvärderades i en öppen, icke-randomiserad, multicenter, fas 2-studie (M14-032). Patienterna fick venetoklax enligt ett rekommenderat dositeringschema. Patienterna fortsatte att ta 400 mg venetoklax en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet uppstod.

Vid brytpunkten (26 juli 2017) hade 127 patienter inkluderats och behandlats med venetoklax. Av dessa hade 91 patienter tidigare behandlats med ibrutinib (arm A) och 36 hade behandlats med idelalisib (arm B). Medianåldern var 66 år (intervall: 28 till 85 år), 70 % var män och 92 % var vita. Mediantiden sedan diagnos var 8,3 år (intervall: 0,3 till 18,5 år, n=96). Kromosomavvikelsena var 11q-deletion (34 %, 43/127), 17p-deletion (40 %, 50/126), TP53-mutation (38 %, 26/68) och omuterad IgVH (78 %, 72/92). Vid baslinjen hade 41 % av patienterna en eller flera lymfkörtlar ≥ 5 cm

och 31 % hade ett absolut lymfocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$.

Medianantalet tidigare cancerbehandlingar var 4 (intervall: 1 till 15) för patienterna som fått ibrutinib och 3 (intervall: 1 till 11) för de som fått idelalisib. Totalt hade 65 % av patienterna tidigare fått behandling med nukleosidanalogue, 86 % rituximab, 39 % andra monoklonala antikroppar och 72 % alkylerande medel (inklusive 41 % med bendamustin). Vid tidpunkten för bedömning var medianlängden på behandlingen med venetoklax 14,3 månader (intervall: 0,1 till 31,4 månader).

Det primära effektmåttet var ORR enligt IWCLL uppdaterade riktlinjer, NCI-WG. Utvärdering av behandlingssvar gjordes vid vecka 8, vecka 24 och var 12:e vecka därefter.

Tabell 13. Effektnätresultat enligt prövarens bedömning hos patienter efter terapivikt på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg (studie M14-032).

Effektmått	Arm A (terapivikt på ibrutinib) (n=91)	Arm B (terapivikt på idelalisib) (n=36)	Totalt (n=127)
ORR, % (95 % KI)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95 % KI) 12-månadersbe dömning	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)

Effektmått	Arm A (terapisvikt på ibrutinib) (n=91)	Arm B (terapisvikt på idelalisib) (n=36)	Totalt (n=127)
24-månadersbe dömning			
PFS, månader, median (95 % KI)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (95 % KI) 12- månadersbedö mning	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, månader, median (intervall)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Förekomst av 17p-deletion och/eller <i>TP53</i> -mutation			
ORR, % (95 % KI)			
Ja	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
Nej	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett r emission med ofullständig benmärgsåterhämtning; nPR = nodulär PR; NR = ej uppnått; ORR = total svarsfrekvens; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell remissi on; TTR = tid till första behandlings svar.			

Effektdata utvärderades ytterligare av IRC och visade en sammanslagen ORR på 70 % (arm A: 70 % och arm B: 69 %). En patient (med terapivikt på ibrutinib) uppnådde CRi. ORR för

patienter med 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation var 72 % (33/46) (95 % KI: 56,5; 84,0) i arm A och 67 % (8/12) (95 % KI: 34,9; 90,1) i arm B. För patienter utan 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation, var ORR 69 % (31/45) (95 % KI: 53,4; 81,8) i arm A och 71 % (17/24) (95 % KI: 48,9; 87,4) i arm B.

Medianvärdet för OS och DOR uppnåddes inte vid mediantiden för uppföljning på ca 14,3 månader för arm A och 14,7 månader för arm B.

Tjugofem procent (32/127) av patienterna var MRD-negativa i perifert blod, inklusive 8 patienter som även var MRD-negativa i benmärg.

Akut myeloisk leukemi

Venetoklax studerades hos vuxna patienter som var ≥ 75 år eller som hade komorbiditeter som utslöt intensiv induktionskemoterapi, baserat på minst ett av följande kriterier: ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) vid baslinjen på 2-3, allvarlig hjärt- eller lungkomorbiditet, måttligt nedsatt leverfunktion, kreatininclearance (CrCl) på < 45 ml/min eller annan komorbiditet.

Venetoklax i kombination med azacitidin för behandling av patienter med nydiagnostiserad AML - studie M15-656 (VIALE-A)

VIALE-A var en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där man utvärderade effekten och säkerheten för venetoklax i kombination med azacitidin hos patienter med nydiagnostiserad AML som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi.

Patienterna i VIALE-A genomgick det dagliga dositreringsschemat under 3 dagar, upp till en daglig slutdos på 400 mg under den första 28 dagars behandlingscykeln (se avsnitt Dosering) och fick venetoklax 400 mg peroralt en gång per dag därefter i efterföljande cykler. Azacitidin 75 mg/m^2 administrerades antingen intravenöst eller subkutant under dagarna 1–7 av varje 28-dagarscykel med start dag 1 i cykel 1. Under titreringen fick patienterna profylax mot tumörlyssyndrom och var inlagda på sjukhus för övervakning. När benmärgsutvärderingen bekräftade remission, definierad som mindre än 5 % leukemiska blastceller, med grad 4-cytopeni efter behandlingscykel 1, avbröts venetoklax eller placebo i upp till 14 dagar eller tills ANC var ≥ 500 /mikroliter och antalet blodplättar var $\geq 50 \times 10^3$ /mikroliter. För patienter med resistent sjukdom efter cykel 1, genomfördes en benmärgsutvärdering efter cykel 2 eller 3 och som kliniskt indicerat. Azacitidin återupptogs samma dag som venetoklax eller placebo efter avbrottet (se avsnitt Dosering). Dossänkning av azacitidin implementerades i den kliniska studien för att hantera hematologisk toxicitet (se produktresumén för azacitidin). Patienter fortsatte behandlingscyklerna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Totalt 431 patienter randomiserades: 286 till venetoklax + azacitidin-armen och 145 till placebo + azacitidin-armen. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för venetoklax + azacitidin-armen och placebo + azacitidin-armen liknande varandra. Sammantaget var medianåldern 76 år (intervall: 49–91 år), 76 % var vita, 60 % var män och ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 eller 1 för 55 % av patienterna, 2 för 40 % av patienterna och 3 för 5 % av

patienterna. Av patienterna hade 75 % AML *de novo* och 25 % sekundär AML. Vid baslinjen hade 29 % av patienterna < 30 % benmärgsblaster, 22 % av patienterna hade ≥ 30 till < 50 % benmärgsblaster och 49 % av patienterna hade ≥ 50 % benmärgsblaster. Intermediär eller hög cytogenetisk risk förelåg hos 63 % respektive 37 % av patienterna. Följande mutationer identifierades: *TP53*-mutationer hos 21 % (52/249), *IDH1*- och/eller *IDH2*-mutation hos 24 % (89/372), 9 % (34/372) med *IDH1*, 16 % (58/372) med *IDH2*, 16 % (51/314) med *FLT3* och 18 % (44/249) med *NPM1*.

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS), mätt från datumet för randomisering till dödsfall oavsett orsak och sammansatt CR (komplett remission + komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellstalet [CR + CRi]). Den totala medianuppföljningen vid tidpunkten för analys var 20,5 månader (intervall: < 0,1 till 30,7 månader). Behandlingen med venetoklax + azacitidin minskade risken för dödsfall med 34 % jämfört med placebo + azacitidin ($p < 0,001$). Resultaten visas i tabell 14.

Tabell 14: Effektnyttresultat i VIALE-A

Effektmått	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
Total överlevnad ^a	(n = 286)	(n = 145)
Antal händelser, n (%)	161 (56)	109 (75)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	14,7 (11,9, 18,7)	9,6 (7,4, 12,7)
Risikkvot ^b	0,66	

Effektmått	Venetoklax + azacitidin	Placebo + azacitidin
(95 % KI)	(0,52, 0,85)	
p-värde ^b	< 0,001	
CR + CRi-frekvens ^c	(n = 147)	(n = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(95 % KI)	(57, 73)	(16, 36)
p-värde ^d	< 0,001	

KI = konfidensintervall, CR = (komplett remission) definierades som ett absolut neutrofilantal > 1 000/mikroliter, blodplättar > 100 000/mikroliter, transfusionsoberoende avseende röda blodkroppar, samt benmärg med < 5 % blaster. Frånvaro av cirkulerande blastceller och blastceller med auerstavar, frånvaro av extramedullär sjukdom, CRi = komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellsantalet.

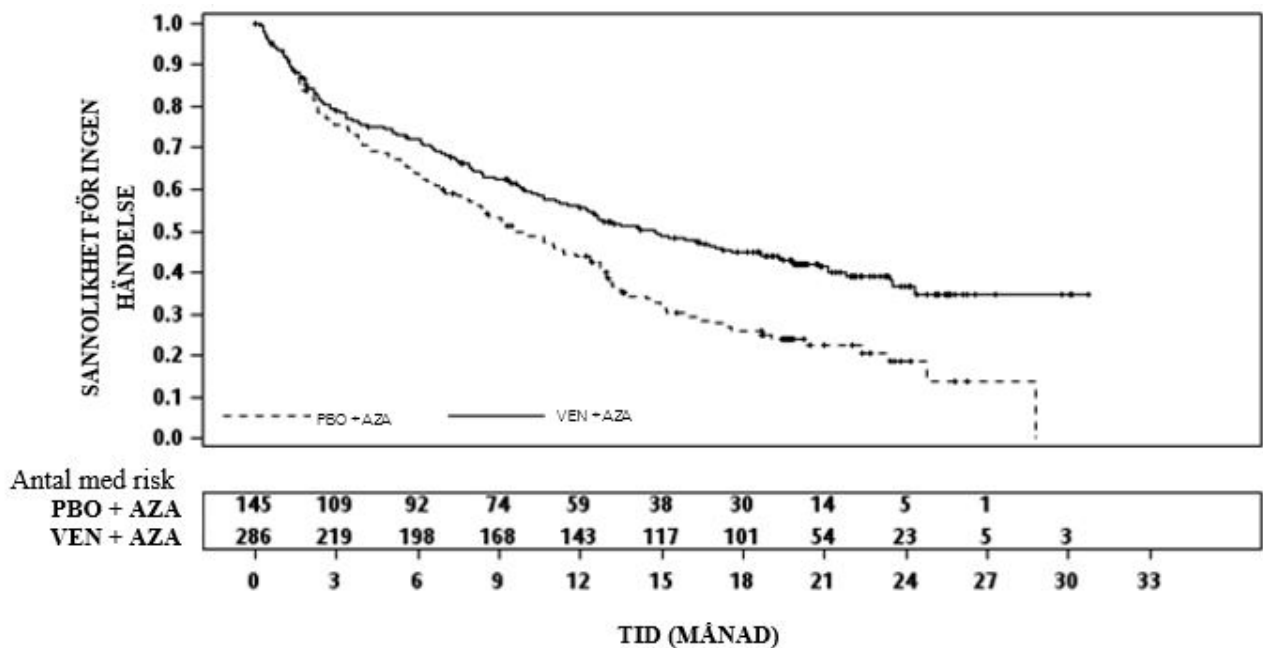
^aKaplan-Meier estimat vid den andra interimanalysen (brytdatum för data 4 januari 2020).

^bBeräkningen av riskkvoten (venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin) bygger på Cox-modellen för proportionell risk stratifierad efter cytogenetik (intermediär risk, hög risk) och ålder (18 till < 75, ≥ 75) enligt urval vid randomisering; p-värde baserat på log-rank-test stratifierat efter samma faktorer.

^cCR + CRi-frekvensen är från en planerad interimanalys av de första 226 randomiserade patienterna som hade följts upp 6 månader vid den första interimanalysen (brytdatum för data 1 oktober 2018).

^dp-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetisk risk (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i VIALE-A



Viktiga sekundära effektmått anges i tabell 15.

Tabell 15: Ytterligare effektmått i VIALE-A

Effektmått	Venetoklax + azacitidin n = 286	Placebo + azacitidin n = 145
CR-frekvens n (%) (95 % KI)	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
p-värde ^a	< 0,001	
DOR, median ^b , måna der (95 % KI)	17,5 (15,3; -)	13,3 (8,5; 17,6)
CR + CRi-frekvens n (%) (95 % KI)	190 (66) (61; 72) 17,5	41(28) (21; 36) 13,4

Effektmått	Venetoklax + azacitidin n = 286	Placebo + azacitidin n = 145
DOR, median ^b , månader (95 % KI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
CR + CRi-frekvens vid insättning av cykel 2, n (%) (95 % KI)	124 (43) (38; 49)	11 (8) (4; 13)
p-värde ^a	< 0,001	
Transfusionsoberoend e, blodplättar n (%) (95 % KI)	196 (69) (63; 74)	72 (50) (41;58)
p-värde ^a	< 0,001	
Transfusionsoberoend e, röda blodkroppar n (%) (95 % KI)	171 (60) (54; 66)	51 (35) (27; 44)
p-värde ^a	< 0,001	
CR + CRi med MRD ^d n (%) (95 % KI)	67 (23) (19; 29)	11 (8) (4; 13)
p-värde ^a	< 0,001	
Händelsefri överlevnad (EFS)	191 (67) 9,8 (8,4; 11,8)	122 (84) 7,0 (5,6; 9,5)

Effektmått	Venetoklax + azacitidin n = 286	Placebo + azacitidin n = 145
Antal händelser, n (%) EFS, median ^e , månader (95 % KI)		
Riskkvot (95 % KI) ^c	0,63 (0,50; 0,80)	
p-värde ^c	< 0,001	

KI = konfidensintervall; CR = komplett remission; CRi = komplett remission med ofullständig återhämtning av blodcellsantalet; DOR = varaktighet av behandlingssvar; EFS = händelsefri överlevnad; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; n = antal svar eller antal händelser; - = uppnåddes inte.

CR (komplett remission) definierades som ett absolut neutrofilantal > 1 000/mikroliter, blodplättar > 100 000/mikroliter, transfusionsoberoende avseende röda blodkroppar och benmärg med < 5 % blaster. Frånvaro av cirkulerande blastceller och blastceller med auerstavar, frånvaro av extramedullär sjukdom.

Transfusionsoberoende definierades som en period på minst 56 dagar i rad (\geq 56 dagar) utan transfusion efter den första dosen av studieläkemedlet och vid eller före den sista dosen av studieläkemedlet + 30 dagar, eller före återfall eller sjukdomsprogression, eller före insättning av efterföljande behandling - beroende på vilket som inföll tidigast.

Effektmått	Venetoklax + azacitidin n = 286	Placebo + azacitidin n = 145
<p>^aP-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetisk risk (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering.</p> <p>^bDOR (varaktighet av behandlings svar) definierades som tiden från första svaret av CR för DOR för CR, från första svaret av CR eller CRi för DOR för CR + CRi till första datumet för bekräftat morfologiskt återfall, bekräftad progressiv sjukdom eller dödsfall på grund av sjukdomsprogression - beroende på vilket som inträffade tidigast. Medianvärdet för DOR är från Kaplan-Meier estimatet.</p> <p>^cEstimatet för riskkvoten (venetoklax + azacitidin jämfört med placebo + azacitidin) bygger på Cox-modellen för proportionell risk stratifierad efter ålder (18 till < 75, ≥ 75) och cytogenetik (intermediär risk, hög risk) enligt urval vid randomisering; p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter samma faktorer.</p> <p>^dCR + CRi med MRD definieras som % av patienterna som uppnådde CR eller CRi och uppvisade ett MRD-svar på $< 10^{-3}$ blast celler i benmärgen enligt bestämning av en standardiserad, central analys av flödescytometri med flera färger.</p> <p>^eKaplan-Meier estimat.</p>		

Bland patienterna med *FLT3*-mutation var CR + CRi-frekvensen 72 % (21/29; [95 % KI: 53, 87]) i venetoklax + azacitidin-armen och 36 % (8/22; [95 % KI: 17, 59]) i placebo + azacitidin-armen (p = 0,021).

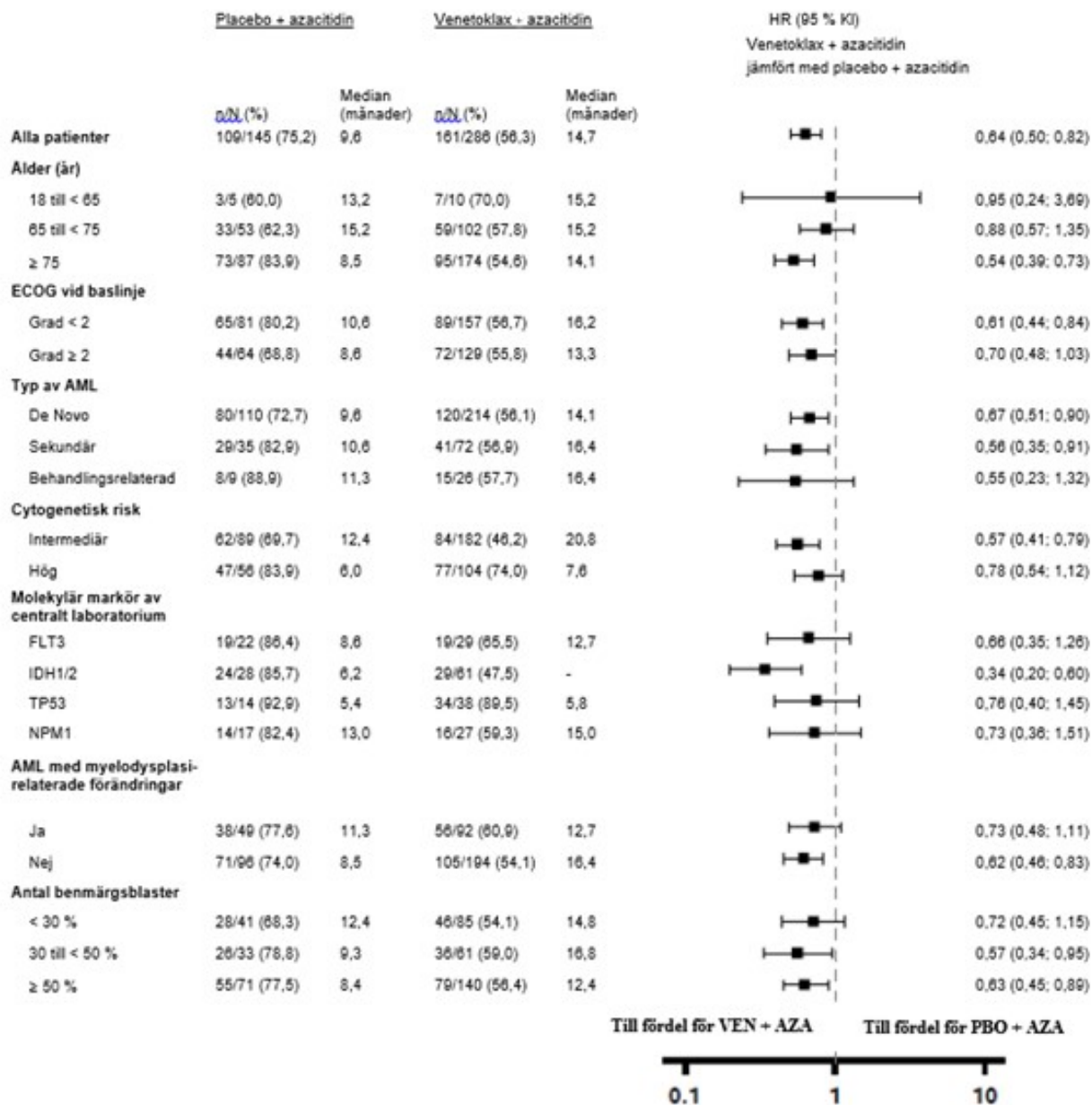
Bland patienterna med *IDH1/IDH2*-mutationer var CR + CRi-frekvensen 75 % (46/61; [95 % KI: 63, 86]) i venetoklax + azacitidin-armen och 11 % (3/28; [95 % KI: 2, 28]) i placebo + azacitidin-armen ($p < 0,001$).

Av de patienter som var transfusionsberoende av röda blodkroppar vid baslinjen och behandlades med venetoklax + azacitidin, blev 49 % (71/144) transfusionsoberoende.

Av patienterna som var transfusionsberoende av blodplättar vid baslinjen och behandlades med venetoklax + azacitidin blev 50 % (34/68) transfusionsoberoende.

Mediantiden till första behandlingssvar för CR eller CRi var 1,3 månader (intervall: 0,6–9,9 månader) vid behandling med venetoklax + azacitidin. Mediantiden till bästa svar för CR eller CRi var 2,3 månader (intervall: 0,6–24,5 månader).

Figur 6: Skogsdiagram (forest plot) över total överlevnad i subgrupper från VIALE-A



- = uppnåddes inte. För det förspecificerade sekundära effektmåttet OS i *IDH1/2*-mutationssubgruppen, $p < 0,0001$ (icke-stratifierat log-rank-test).

Icke-stratifierad riskkvot (HR) visas på x-axeln i logaritmisk skala.

Venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin för behandling av patienter med nydiagnostiserad AML - M14-358

Studie M14-358 var en icke-randomiserad klinisk fas 1/2-studie av venetoklax i kombination med azacitidin ($n = 84$) eller decitabin ($n = 31$) hos patienter med nydiagnostiserad AML som inte var

lämpliga för intensiv kemoterapi. Patienterna fick venetoklax som en daglig titrering till en slutdos på 400 mg per dag. Administreringen av azacitidin i M14-358 liknade den i den randomiserade VIALE-A-studien. Decitabin 20 mg/m² administrerades intravenöst dag 1-5 av varje 28-dagarscykel med start dag 1 i cykel 1.

Uppföljningstiden var i median 40,4 månader (intervall: 0,7-42,7 månader) för venetoklax + decitabin. Medianåldern på patienterna som behandlades med venetoklax + decitabin var 72 år (intervall: 65-86 år), 87 % var vita, 48 % var män och 87 % hade ECOG-status 0 eller 1. CR + CRi-frekvensen var 74 % (95 % KI: 55, 88) i kombination med decitabin.

Äldre patienter

Av de 194 patienter som tidigare behandlats för KLL och som fick venetoklax i kombination med rituximab, var 50 % 65 år eller äldre.

Av de 107 patienter som utvärderades avseende effekt i M13-982-studien, var 57 % 65 år eller äldre. Av de 127 patienter som utvärderades avseende effekt i M14-032-studien, var 58 % 65 år eller äldre.

Av de 352 patienter som utvärderades avseende säkerhet i 3 öppna monoterapistudier, var 57 % 65 år eller äldre.

Av de 283 patienterna med nydiagnostiserad AML som behandlades i den kliniska studien VIALE-A (venetoklax + azacitidin-armen) var 96 % ≥ 65 år och 60 % var ≥ 75 år.

Av de 31 patienterna som behandlades med venetoklax i kombination med decitabin i den kliniska studien M14-358 var 100 % \geq 65 år och 26 % var \geq 75 år.

Inga kliniskt betydande skillnader i säkerhet eller effekt mellan äldre och yngre patienter observerades i kombinations- och monoterapistudierna.

Pediatrik population

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos venetoklax utvärderades i en tvådelad, öppen multicenterstudie i fas 1 (M13-833) med venetoklax som monoterapi eller i kombination med kemoterapi hos 140 pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande eller refraktära maligniteter. Patienterna fick venetoklax, som enda läkemedel eller i kombination med kemoterapi, i en ålders- eller vikthanpassad dos som motsvarade en måldos för vuxna på 400 mg eller 800 mg dagligen eller intermittent (dag 1-10) i 21-dagarscykler.

Del 1 omfattade 22 patienter i en dosbestämmande kohort (AML (n = 10), akut lymfatisk leukemi (ALL) (n = 5), neuroblastom (n = 3) och solida tumörer (n = 4)) och 18 patienter i en dosupptrappnings-/dosnedtrappningskohort (neuroblastom (n = 7) och solida tumörer (n = 11)).

Del 2 av studien omfattade 100 patienter med följande: AML (n = 27), ALL (n = 26), non-Hodgkins lymfom (NHL) (n = 2), neuroblastom (n = 26) och en explorativ kohort med övriga tumörer med BCL-2-uttryck eller ALL med transkriptionsfaktor 3-HLF (n = 19; solida tumörer n = 8 och övriga tumörer n = 11).

Sammantaget i del 1 och del 2 var patienternas medianålder 6 år (intervall: 0–17 år) för patienter med AML, 9 år (intervall: 0–25 år) för patienter med ALL, 12 år (intervall: 3–21 år) för patienter med NHL, 8 år (intervall: 1–17 år) för patienter med neuroblastom, 16 år (intervall: 3–24 år) för patienter med solida tumörer och 10 år (intervall: 5–19 år) för patienter med övriga tumörer.

Effektanalyserna omfattade patienter från del 1 och del 2 (n = 129), men patienterna från den explorativa kohorten med övriga tumörer exkluderades. ORR var 24 % och CR-frekvensen var 16 % i AML-kohorten med ett uppskattat medianvärde för DOR på 2,6 månader (95 % KI: 0,5; 7,9). ORR var 42 % (samtliga CR) i ALL-kohorten med ett uppskattat medianvärde för DOR på 10,2 månader (95 % KI: 2,8; 14,2). En av de två patienterna i NHL-kohorten uppnådde ett partiellt behandlings svar, och DOR var 1,4 månader. Medianvärdet för DOR kunde inte uppskattas, och de meningsfulla slutsatserna är begränsade på grund av det mindre urvalet. ORR var 31 % och CR-frekvensen var 22 % i kohorten med neuroblastom, med ett uppskattat medianvärde för DOR på 9,3 månader (95 % KI: 3,9; NE). ORR var 22 % och CR-frekvensen var 4 % procent i kohorten med solida tumörer, med ett uppskattat medianvärde för DOR på 11,1 månader (95 % KI: 3,1; NE).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Venclyxto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna neoplasier i hematopoetisk och lymfatisk vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

.

Farmakokinetik

Absorption

Efter upprepad oral administrering uppnåddes maximal plasmakoncentration av venetoklax 5-8 timmar efter dosering. Steady state för AUC ökade proportionellt i dosintervallet 150-800 mg. Vid intag av föda med lågt fettinnehåll var medelvärdet för venetoklax (\pm standardavvikelse) steady state C_{\max} $2,1 \pm 1,1$ mikrogram/ml och AUC_{24} var $32,8 \pm 16,9$ mikrogram•h/ml vid doseringen 400 mg en gång dagligen.

Effekter av föda

Vid administrering tillsammans med mat med ett lågt fettinnehåll ökade exponering för venetoklax ca 3,4-faldigt och vid administrering med mat med ett högt fettinnehåll ökade exponeringen för venetoklax 5,1- till 5,3-faldigt, jämfört med administrering under fasta. Det rekommenderas att venetoklax administreras i samband med måltid (se avsnitt Dosering).

Distribution

Venetoklax har hög human plasmaproteinbindning, med en obunden fraktion i plasma $<0,01$ inom koncentrationsintervallet 1-30 mikromolar (0,87-26 mikrogram/ml). Medelvärdet för kvoten blod/ plasma var 0,57. Uppskattningen av populationens skenbara distributionsvolym (Vd_{ss}/F) för venetoklax var inom intervallet 256-321 liter hos patienter.

Biotransformation

Studier *in vitro* visade att venetoklax huvudsakligen metaboliserades av cytokrom P450 CYP3A4. M27 identifierades som den huvudsakliga metaboliten i plasma, med minst 58-faldigt lägre BCL-2-hämmande aktivitet jämfört med venetoklax *in vitro*.

Interaktionsstudier in vitro

Samtidig administrering med CYP- och UGT-substrat

In vitro-studier tyder på att venetoklax varken är en hämmare eller inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Venetoklax är en svag hämmare av CYP2C8, CYP2C9 och UGT1A1 *in vitro*, men förväntas inte orsaka en klinisk relevant hämning. Venetoklax hämmar inte UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7.

Samtidig administrering med transportsubstrat/-hämmare

Venetoklax är ett substrat och en hämmare till P-gp och BCRP samt en svag hämmare till OATP1B1 *in vitro* (se avsnitt Interaktioner). Venetoklax förväntas inte hämma OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Den populationsbaserade uppskattningen av den terminala elimineringshalveringstiden för venetoklax var ca 26 timmar. Venetoklax visade minimal ackumulering, med en ackumuleringskvot på 1,30–1,44. Efter en peroral singeldos på 200 mg radiomärkt [¹⁴C]-venetoklax till friska individer, återfanns

>99,9 % i feces och <0,1 % av dosen utsöndrades i urinen inom 9 dagar. Oförändrad venetoklax utgjorde 20,8 % av den radioaktiva dosen som utsöndrades i feces. Farmakokinetiken för venetoklax förändras inte över tid.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Baserat på farmakokinetisk analys av pediatrika patienter med recidiverande/refraktära maligniteter skulle användningen av viktbaserad dosering för patienter i åldern 2 år och äldre ge en exponering för venetoklax i plasma som är jämförbar i olika pediatrika subgrupper och jämförbar med den som observerats hos vuxna patienter som får venetoklax 400 mg enligt tabell 16.

Tabell 16: Exponering för venetoklax i pediatrika viktgrupper hos patienter i åldern 2 år och äldre vid en dos motsvarande en vuxendos på 400 mg

Pediatrik subgrupp (n)	10 till ≤ 20 kg (5)	20 till ≤ 30 kg (4)	30 till ≤ 45 kg (6)	≥ 45 kg (13)	Vuxna
AUC₂₄[*] (mikrogram•h/ml)	22,4 ± 13,1	27,5 ± 27,5	38,3 ± 36,9	26,0 ± 24,3	32,8 ± 16,9

* Medelvärde ± standardavvikelse

Nedsatt njurfunktion

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser på 321 individer med mild njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 60$ och < 90 ml/min), 219 individer med måttlig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 30$ och < 60 ml/min), 5 individer med kraftig njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} \geq 15$ och < 30 ml/min) och 224 individer med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min) visade att exponeringen för venetoklax hos individer med mild, måttlig eller kraftig njurfunktionsnedsättning var i samma nivå som för de med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken för venetoklax har inte studerats hos individer med $\text{CrCl} < 15$ ml/min eller hos patienter på dialys (se avsnitt Doserings).

Nedsatt leverfunktion

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser på 74 individer med lätt leverfunktionsnedsättning, 7 individer med måttlig nedsättning och 442 individer med normal leverfunktion, visade att exponeringen för venetoklax hos individer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion var i samma nivå som för dem med normal leverfunktion. Lätt leverfunktionsnedsättning definierades som normalt totalt bilirubin och asparatatttransaminas (AST) $>$ den övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller totalt bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ gånger ULN, måttligt nedsatt leverfunktion definierades som totalt bilirubin $> 1,5$ till $3,0$ gånger ULN och gravt nedsatt leverfunktion definierades som totalt bilirubin $> 3,0$ ULN.

I en studie med fokus på nedsatt leverfunktion var venetoklax C_{\max} och AUC hos individer med lätt (Child-Pugh A; $n=6$) eller måttligt (Child-Pugh B; $n=6$) nedsatt leverfunktion i samma nivå som hos individer med normal leverfunktion efter en engångsdos med 50 mg venetoklax. Hos individer med gravt (Child-Pugh C; $n=5$)

nedsatt leverfunktion var medelvärdet för venetoklax C_{\max} i samma nivå som hos individer med normal leverfunktion, men venetoklax AUC_{inf} var i genomsnitt 2,7 gånger högre (intervall: ingen skillnad till 5 gånger högre) än venetoklax AUC_{inf} hos individer med normal leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Effekter av ålder, kön, vikt och ras

Enligt resultat från populationsbaserade farmakokinetiska studier har ålder, kön och vikt ingen påverkan på clearance av venetoklax. Exponeringen är 67 % högre hos asiatiska individer än hos individer som inte är asiatiska. Den här skillnaden anses inte vara kliniskt relevant.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med venetoklax på djur visade en dosberoende reduktion i lymfocyter och ett minskat antal röda blodkroppar. Båda effekterna var reversibla efter att doseringen med venetoklax avslutats. Lymfocyterna återhämtades 18 veckor efter behandlingen. Både B- och T-cellerna påverkades, men den kraftigaste minskningen sågs hos B-cellerna.

Venetoklax orsakade också nekros i enstaka celler i olika vävnader, inklusive gallblåsan och den exokrina delen av bukspottkörteln, utan tecken på störd vävnadsintegritet eller organdysfunktion. Fynden var av graden minimala till milda.

Efter ca 3 månaders daglig dosering till hundar, hade venetoklax orsakat en gradvis ökande missfärgning av pälsen, på grund av utebliven melaninproduktion.

Karcinogenicitet/genotoxicitet

Venetoklax och M27, dess huvudsakliga metabolit hos människa, var inte karcinogena i en sexmånadersstudie på transgena möss (Tg.rasH2) vid perorala doser av venetoklax upp till 400 mg/kg/dag och vid singeldoser av M27 på 250 mg/kg/dag.

Exponeringsmarginalerna (AUC), jämfört med klinisk AUC vid 400 mg/dag, var cirka 2 gånger högre för venetoklax och 5,8 gånger högre för M27.

Venetoklax var inte genotoxisk i mutagenicitetsanalyser på bakterier, i analyser på kromosomavvikelser *in vitro* och i studier på mikronukleus i möss *in vivo*. M27-metaboliten visade negativa resultat för genotoxicitet i bakteriella analyser avseende mutagenicitet och kromosomavvikelser.

Reproduktionstoxicitet

Inga effekter på fertilitet observerades i fertilitetsstudier och i studier på tidig embryonal utveckling på han- och honmöss. Testikeltoxicitet (förlust av könceller) observerades i generella toxicitetsstudier på hundar vid exponeringar 0,5 till 18 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg. Fyndens reversibilitet har inte påvisats.

I embryofetala utvecklingsstudier på möss förknippades venetoklax med en ökad postimplantationsförlust och minskad fostervikt vid exponering 1,1 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg. Den huvudsakliga metaboliten hos människa, M27, förknippades med postimplantationsförlust och resorptioner vid ca 9 gånger högre AUC-exponering för M27 än den hos människa vid

dosen 400 mg venetoklax. Hos kaniner orsakade venetoklax maternell toxicitet, men ingen fostertoxicitet vid exponeringar 0,1 gånger AUC-exponeringen hos människa vid dosen 400 mg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg venetoklax.

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg venetoklax.

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg venetoklax.

Förteckning över hjälpämnen

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Polysorbat 80 (E433)

Natriumstearylfumarat

Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kopovidon (K 28)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Vattenfritt kalciumvätefosfat (E341 (ii))

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Venetoklax

Miljörisk: Användning av venetoklax har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Venetoklax bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Venetoklax har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula: (Ref.1)

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

Where:

A (kg/yr)	17,2127 kg	Total venetoklax (ABT-199) sold (kg) in Sweden in 2021 from IQVIA (Ref. 2)
R	0 %	Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available. (Ref.1)
P	$10 \cdot 10^6$	Number of inhabitants in Sweden (Ref. 1)
V (L/day)	200	Volume of wastewater per capita and day (200 L/day is the default value) (Ref. 1,3)
D	10	Factor for dilution of wastewater by surface water flow (10 is the default value) (Ref. 1,3).

Note: The factor 10^9 converts the quantity distressed from kg to mcg.

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (17,2127 \cdot 10^9 \cdot (100-0)) / (365 \cdot 10 \cdot 10^6 \cdot 200 \cdot 10 \cdot 100)$$

PEC = 0,0024 µg/L

Ecotoxicological Studies with venetoklax

Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (OECD 209)

An activated sludge respiration inhibition study was conducted in accordance with

OECD 209 at 10, 100, and 1000 (triplicate) mg/L venetoklax. (Ref. 4)

No significant inhibition was observed at any test concentration.

$EC_{50} > 1000$ mg/L

EC_{10} (equivalent to a NOEC) > 1000 mg/L

Freshwater Alga Growth Inhibition Test (OECD 201)

An alga growth inhibition study was conducted using

Pseudokirchneriella subcapitata in accordance with OECD 201 with the following results. (Ref. 5)

	Endpoint (mg/L) ^a		
	72-Hour Yield	72-Hour Average Specific Growth Rate	72 Hour Area Under the Growth Curve (AUGC)
NOEC	4,8	4,8	4,8

^a. Based on Time-Weighted Average Concentrations

Daphnia magna Reproduction Test (OECD 211)

A 21-day exposure reproduction study was conducted on *Daphnia magna* in accordance with OECD 211. (Ref. 6)

	Endpoint (mg/L)
--	-----------------

	Survival	Reproduction	Length
NOEC	0,0073	0,012	0,012

The most sensitive NOEC was determined to be 0,0073 mg/L (*Daphnia* survival).

Fish Early-Life Stage Toxicity Test (OECD 210)

A fish early-life stage toxicity study was conducted on fathead minnow (*Pimephales promelas*) in accordance with OECD 210. (Ref. 7) The objective of this study was to determine the NOEC of fathead minnow embryos and larvae exposed to venetoklax under flow-through conditions for 32-days (28 days post-hatch).

	Endpoint (mg/L) ^a
	Wet Weight
NOEC	0,013

^aBased on time-weighted average measured concentrations

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

$PNEC \text{ (mg/L)} = NOEC/AF$

AF = Assessment Factor= 10

Organism	NOEC
Microorganisms (spps)	>1000 mg/L
Freshwater Algae (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	4,8 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	0,0073 mg/L
Fathead Minnow (<i>Lepomis macrochirus</i>)	0,013 mg/L

The PNEC was determined in accordance with ECHA guidance (Ref. 8).

The chronic aquatic effects of venetoklax were assessed in green algae, fish, and *Daphnia*. *Daphnia magna* was determined to be the most sensitive species tested (NOEC of 0,0073 mg/L). Therefore, the $PNEC_{SURFACEWATER}$ was calculated using the NOEC for *Daphnia magna*.

$$NOEC = 0,0073 \text{ mg/L}$$

$$PNEC \text{ (mg/L)} = 0,0073/10$$

$$PNEC = 0,00073 \text{ mg/L}$$

$$PNEC = 0,73 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC Ratio:

$$PEC = 0,0024 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$PNEC = 0,73 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$PEC/PNEC = 0,0024/0,73$$

$$PEC/PNEC = 0,0033$$

Justification of environmental risk classification:

Since $PEC/PNEC \leq 0,1$, the use of venetoklax has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (OECD 308)

Aerobic transformation [(evaluated using applied radioactivity (AR))] was examined in an aquatic sediment study in accordance with OECD 308. (Ref. 9)

The degradation and distribution of [¹⁴C]ABT-199 was investigated according to OECD Guideline 308. The transformation of [¹⁴

[¹⁴C]ABT-199 was studied in two different water/sediment systems (Taunton River and Weweantic River Sediments) under aerobic conditions.

The rate of aerobic transformation of parent [¹⁴C]ABT-199 was studied at a concentration of approximately 0,5 mg/L and a temperature of 20 ± 2 °C for 100 days in two aerobic sediments (with associated overlying waters) varying in pH, textural characteristics, organic matter content and microbial content . Water/sediment samples from each system were analyzed at 0, 3, 14, 27, 56 and 100 days after dosing. The untreated flooded sediment samples were equilibrated under aerobic conditions for seven days. Following equilibration, the water layers of each of the systems were treated with [¹⁴C]ABT-199 to achieve a final nominal concentration of 0,5 mg/L in the water layer. The aerobic incubation of treated test systems was performed by continuously bubbling hydrated air through the water layer for 100 days. Potassium hydroxide (KOH) and ethylene glycol traps were used in flow through aerobic test systems to collect ¹⁴CO₂ and any volatile components that evolved during the study.

At each sampling interval, the samples from each test system were separated into water and sediment fractions. Approximately 150 mL of acetonitrile was added to the water fraction. With the exception of Day 0, sediment samples were extracted twice with acetonitrile:purified reagent water (90:10, v:v) and once with

acetonitrile:0.1M ammonium carbonate (80:20, v:v) for a total of three extractions. The Day 0 sediment samples were extracted once using acetonitrile:purified reagent water. In addition, the Day 0 Taunton River sediment samples were extracted a second time using acetonitrile:purified reagent water. The water phase and sediment extracts were radioassayed by liquid scintillation counting (LSC) and also analyzed by high performance liquid chromatography equipped with radiochemical detection (HPLC/RAM) to quantify [^{14}C]ABT-199 and degradation products in the fractions. The water phase was analyzed by HPLC/RAM through Day 27. The radioactivity in the post extracted solids (sediment-bound) was quantified by combustion analysis. The volatile organic traps were radio-assayed by LSC.

Average material balance ranged from 85,4 to 100,5% of the applied radioactivity (% AR) over the course of the 100-day study. Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems.

The half-lives for water, sediment, and total system were determined to be as follows:

	Layer	Taunton River	Weweantic River
DT₅₀, 20°C (days)	Water	7,8	11
	Sediment	173	57
	Total System	87	47

As is shown, the DT₅₀ values for the total system in the Taunton River and the Weweantic River systems were 87 and 47 days, respectively. In addition, ultimate biodegradation was observed in both aerobic test systems (with evolution of

$^{14}\text{CO}_2$ reaching an average maximum at Day 100 of 1,90% AR in the Taunton River system and 3,50% AR in the Weweantic River system).

Justification of chosen degradation phrase:

$\text{DT}_{50} \leq 120\text{d}$ for the total system; therefore, venetoklax is slowly degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partition Coefficient (OECD 123)

The n-octanol/water partition coefficient of venetoklax was determined using the slow-stirring method in accordance with OECD 123. (Ref. 10)

pH	Log P_{ow}
4	5,79
7	5,91
9	4,77

Bioaccumulation Analysis: Dietary Exposure Bioaccumulation Fish Test (OECD 305-III)

As the Log P_{ow} at pH 7 was greater than 3, a dietary exposure bioaccumulation study was conducted in accordance with OECD 305-III. The results of the study using bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) exposed to [^{14}C]venetoklax were as follows. (Ref. 11)

Parameter	Result
Nominal mg [^{14}C]venetoklax/kg	100
Half-life (day)	0,39
Growth corrected half-life (day)	0,39

Biomagnification factor (BMF, $(I \times \alpha)/k_2$)	0,008
Growth-corrected biomagnification factor (BMF _g , $(I \times \alpha)/k_{2g}$)	0,008
Lipid-corrected biomagnification factor (BMF _L , BMF/L _c)	0,0047
Growth and lipid-corrected biomagnification factor (BMF _{Lg} , BMF _g /L _c)	0,0048

The BMF values were all substantially < 0,1 and the depuration half-life was 0,39 days, indicating that venetoklax will not bioaccumulate in fish.

The BMF values were used to calculate the BCF values using Methods 1, 2, and 3 (Ref. 12, 13, 14, 15).

Calculated BCF Values		
Method 1 ^a	Method 2 ^b	Method 3 ^c
224	121	159
313		
307		
197		
320		
61		
244		
200		
233		

418		
354		
52		
89		

- a. Method 1 BCF was estimated using rate constant (K1).
- b. Method 2 BCF was estimated using depuration rate (K2gl).
- c. Method 3 BCF was estimated using BMF factor (BMFgl).

The calculated BMC values were all < 500, thereby substantiating that venetoklax will not bioaccumulate in fish (Ref. 12).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Venetoklax has low potential for bioaccumulation.

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. 2012 V 2.0. 2021.
2. IQVIA. 2022. IQVIA / LIF - kg consumption/2021.
3. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0. 2016.
4. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/14/0594. ABT-199 - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209. 26 Feb 2015.
5. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/14/0595. ABT-199 - 72-Hour Toxicity Test with the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata* Following OECD Guideline 201. 26 Feb 2015.

6. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/14/0596. ABT-199 - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Flow-Through Conditions Following OECD Guideline 211. 09 Jul 2015.
7. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/14/0597. ABT-199 - Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Amended 5 Jan 2016.
8. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. 2008.
9. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/14/0593. [14C]ABT-199 - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308. 08 Jun 2015.
10. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/15/0288. ABT-199 - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) at Three pH by the Slow-Stirring Method Following OECD Guideline 123. Amended 11 Jan 2016.
11. Smithers Viscient. AbbVie Report R&D/15/0279. [14C]ABT-199 - Dietary Bioaccumulation Study with Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) Under Flow-Through Conditions. 28 Aug 2015.
12. AbbVie. R&D/22/1491. Conversion of Venetoklax BMF to BCF. 30 June 2022.
13. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Draft Guidance Document on Aspects of OECD Test Guideline 305 on Fish Bioaccumulation. 29th Meeting of the Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme, 25-28th April 2017, OECD Headquarters, 2 rue André-Pascal 75775 Paris cédex 16.

ENV/JM/TG(2017)10. 06-Mar-2017. Accessed 9 June 2022.

Available URL:

[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/TG\(2017\)10/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/TG(2017)10/en/pdf)

14. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Test No. 305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. 2 October 2012. <https://doi.org/10.1787/9789264185296-en>.
15. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7c: Endpoint specific guidance Version 3.0. June 2017.

Appendix - Conversion of Venetoklax BMF to BCF

Bioaccumulation Results of Bluegill Sunfish Exposed to [¹⁴C]Venetoklax ([¹⁴C]ABT-199)

Nominal test concentration mg [¹⁴ C]ABT-199/kg	100
Derived concentration in fish at time zero of the depuration phase (mg kg ⁻¹)	0.817
Lipid fractions in fish (L _{fish} , %)	4.11
Lipid fractions in food (L _{food} , %)	2.34
Lipid -correction factor (L _c , L _{fish} /L _{food})	1.75
Overall (not growth-corrected) depuration rate constant (k ₂ , day ⁻¹)	1.78
First order rate constant for fish growth ('growth dilution', k _g , day ⁻¹)	0.0194
Growth-corrected depuration rate constant (day ⁻¹ , k _{2g} = k ₂ -k _g)	1.76
Food ingestion rate constant (I, g food g ⁻¹ fish day ⁻¹)	0.02
Concentration in food (mg kg ⁻¹ food)	99.14
Duration of the feeding period (day)	14
Chemical assimilation efficiency (α)	0.73
Half-life (day)	0.39
Growth corrected half-life (day)	0.39
Biomagnification factor (BMF, (I x α)/k ₂)	0.008
Growth-corrected biomagnification factor (BMF _g , (I x α)/k _{2g})	0.008
Lipid-corrected biomagnification factor (BMF _L , BMF/L _c)	0.0047
Growth and lipid-corrected biomagnification factor (BMF _{Lg} , BMF _g /L _c)	0.0048

Notes on the Conversion of from Venetoclax BCF to BMF

- BCF estimates are calculated for the 3 methods presented in the Guidance Document; how to compare the relevance of these estimates is described in the OECD 305 Bioaccumulation in Fish, Annex 8.
- All estimates are based on a fish of 5% lipid content (for methods 1 and 2 the depuration rate constant is normalised to 5% lipid; for method 3 normalisation to 5% lipid is implicit as the equation was derived using BCF data normalised to 5%).
- Normalisation of the depuration rate constant is from the estimated mean lipid content at the midpoint of the depuration phase, based on mean lipid content at the end of uptake/start of depuration and mean content at the end of the depuration phase assuming a linear relationship with time; if additional lipid contents measured during the depuration phase, then mean lipid content midpoint depuration phase value can be replaced with a separate value derived using all datapoints.
- Method 1 consists of a number of models to estimate K1. Most models use fish weight, estimated for the midpoint of the uptake phase, which is estimated using the mean fish starting weight, growth rate (calculated for the entire study according to OECD 305) and duration of the uptake phase.
- For methods 2 and 3, which do not include a step in which a K1 value is calculated, K1 estimates are presented here for comparative purposes based on the estimated BCF multiplied by the K2gl value.

Summary of Indicative Applicability Domains for the Three BCF Estimation Methods

<u>Inputs</u>	
Variable	Value

Mean weight at test start (g)	3,07476
Uptake phase duration (days)	14
Growth rate, K_g (day ⁻¹)	0,0194
Log K_{OW}	5,6
K_{2g} ($K_2 - K_g$)	1,76
Mean fish lipid uptake end or depuration start (fraction)	0,0411
Mean fish lipid depuration end (fraction)	0,0608
Depuration phase duration (days)	28
BMF_{gl}	0,0048
<u>Interim Outputs</u>	
Variable	Value
Mean weight midpoint uptake phase (g)	3,193
Mean lipid content midpoint depuration phase	0,051
K_{2gl}	1,793

BCF Estimates Obtained from Methods 1, 2, and 3

<u>Outputs^a</u>			
Method 1^b			
Inputs for K1	K1	BCF Estimate	Reference
weight	401,20	223,7	Hayton and Barron (1990)

weight	560,44	312,5	Erickson and McKim (1990a)
weight	550,98	307,2	Barber et al. (1991)
weight	354,02	197,4	Barber (2003) - observed
weight	574,83	320,5	Barber (2001)
weight	108,68	60,6	Streit and Sire (1993)
weight	437,16	243,8	Erickson and McKim (1990b)
weight	358,64	200,0	Sijm et al. (1995)
weight	417,92	233,0	Barber (2003) - calibrated
log Kow	750,24	418,3	Tolls and Sijm (1995)
log Kow	635,62	354,4	Spacie and Hamelink (1982)
weight, log Kow	93,85	52,3	Hendriks et al. (2001)
weight, log Kow	160,00	89,2	Thomann (1989)
Method 2^c			
Input	Estimated K1	BCF Estimate	Reference
K _{2 g l}	217,36	121,2	Brookes and Crooke (2012)
Method 3^d			
Input	Estimated K1	BCF Estimate	Reference

BMF _{gl}	284,29	158,5	Inoue et al (2012)
-------------------	--------	-------	-----------------------

- a. Above all data are from the BMF study report except LogKow.
- b. Based on the above data, in Method 1 BCF was estimated using rate constant (K1).
- c. Based on the above data, in Method 2 BCF was estimated using depuration rate (K2gl).
- d. Based on the above data, in Method 3 BCF was estimated using BMF factor (BMFgl).

BCF Estimations from Dietary Study Data: Strengths and Weaknesses on the Conversion of Venetoklax BMF to BCF

Adapted from *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7c: Endpoint specific guidance* Version 3.0. June 2017.

1. Calculated BCFs may be more uncertain than experimental BCFs due to the uncertainty in the k1 prediction. Assuming k1 is accurately and appropriately predicted for the substance and the conditions of the experiment, the tentative BCF values from a dietary test could be determined. However, as there are always other metrics also available from a dietary test, the calculated BCFs should be considered as part of the body of evidence, and not used as the only values from which to draw conclusions in the PBT assessment.
2. For poorly soluble non-polar organic substances, which includes Venetoklax, first order uptake and depuration kinetics is assumed, and more complex kinetic models should be used only for substances that do not follow first order kinetics.

Several models are available to estimate a k_1 value needed to calculate an aqueous BCF from a dietary bioaccumulation study. As can be seen in the tables above, a number of k_1 values were used to estimate BCF.

3. The OECD TG 305 III: Dietary Exposure Bioaccumulation Fish Test provides a range of valuable information which should all be discussed in the bioaccumulation assessment.

Adapted from *Draft Guidance Document on Aspects of OECD Test Guideline 305 on Fish Bioaccumulation*, ENV/JM/TG(2017)10. 6-Mar-2017.

The below are three approaches used to estimate a BCF from the BMF data for Venetoklax.

- Method 1: Uptake rate constant estimation method
- Method 2: Relating depuration rate constant directly to BCF.
- Method 3: Correlating dietary BMF with BCF

The “pros” and “cons” of each of these methods, as presented in the *Draft Guidance Document on OECD 305 on Fish Bioaccumulation* (06 March 2017) are presented below.

A. Method 1: Uptake rate constant estimation method

Some of the issues for this method are discussed in Annex 8 to OECD 305. The paragraphs below summarise these and other issues relevant for the uptake rate constant estimation method.

Pros of the uptake rate constant estimation method include:

- A general approach that can be used with readily available input data from a dietary study;

- The large number of available models with differing input parameters, allow flexibility; and
- In many models large and varied underlying datasets covering different ranges and types of substances and sizes and species of fish.

Cons of the uptake rate constant estimation method include:

- The large number of available models give a wide range of results for k_1 , differing by a factor of two to three for those assessed by Crookes and Brooke (36), with no reliable way of discriminating between estimates based on combinations of substance and model;
- Limited information for some models on training and validation datasets and so limited ways of judging a model's applicability domain with respect to test substance;
- Respiratory uptake is taken to be a thermodynamic process largely driven by passive diffusion across the gill. Since the models do not take account of test substance-related factors that may affect passive diffusion like molecular weight and size, or ionisability, resulting uptake rate constants may be overestimated unless care is taken with regard to a substance's structure and properties. In extreme cases, substances that only very poorly absorb across the gut and so have very low dietary BMFs may however have high predicted BCFs based on high estimated uptake rate constants using this method. Hence information on the applicability domain is critical;
- Low correlation when models were tested with data from available BCF study datasets; and
- For high log KOW substances, Gobas and Lo (61) make some assumptions about gill respiration. They assume k_1 will be low,

and to be identical or approach zero as log KOW approaches infinity. Therefore, this contradicts the current approach of method 1. This requires further consideration.

B. Method 2: Relating depuration rate constant directly to BCF/ Using available BCF data to determine k₂ 25 values equivalent to regulatory thresholds of 2000 and 5000

Because this second method is closely related to the first method described above, many of the pros and cons overlap.

Pros of relating depuration rate constant directly to BCF include:

- A general and simple approach that can be used with readily available input data from a dietary study;
- Large underlying datasets, covering different ranges and types of substances, and sizes and species of fish; and
- Possibility to derive relationships for specific fish species and sizes that are being tested, assuming BCF studies for these species and fish sizes are available.

Cons of relating depuration rate constant directly to BCF include:

- The large variety of fish species and sizes may not relate well to dietary study species and fish size and may result in low accuracy of predictions;
- Uncertainties in the underlying datasets owing to limited test conduct information; and
- Respiratory uptake is taken to be a thermodynamic process largely driven by passive diffusion across the gill. As was described above for the uptake rate constant estimation method, this method does not take account of test

substance-related factors that may affect passive diffusion like molecular weight and size, or ionisability. This may result in overestimated BCF values. In extreme cases, substances that only very poorly absorb across the gut and so have very low dietary BMFs may however have high BCFs predicted because of the underlying basis of this method. Hence, information on the applicability domain is critical.

C. Method 3: Using a correlation of dietary BMF and BCF results to interpolate other BMF results

Pros of correlating dietary BMF with BCF include:

- Estimations following this approach take account of uptake in the dietary study, unlike the two approaches described above where uptake and depuration are “decoupled”. This means that situations where uptake in reality would be very low based on issues with bioavailability and passive diffusion but predicted uptake rate constants and BCFs are overestimated, are likely to be avoided with this approach; and
- This approach could be considered more of a “metrics conversion” than an extrapolation, which is the case with the preceding two methods. If the assumption holds that depuration is the same regardless of uptake route given sufficient time for in vivo distributions to normalise, this method is basically comparing uptake rates between different exposure routes (Mackay et al.’s “equilibrium multiplier”). This could be considered a more “transparent” data transformation

Cons of correlating dietary BMF with BCF include:

- The training set for the regression is very small and generally includes more bioaccumulative chemicals. The latter point may mean that the linear regression may be “skewed”;
- The intercept of the correlation is not $x,y = 0$. Instead, if $BMF = 0$, BCF is a positive value. One reason for this is the difference in uptake routes. This is because the comparison is between diffusion across aqueous layer at the gill vs. assimilation efficiency in the gut as well as metabolism in the gastrointestinal tract vs. at the gill;
- The extents of gut metabolism of the different chemicals in the correlation (training set) are not known, which could affect the slope of the correlation. This is also a consideration when applying the correlation to test substance results; and
- Error associated with correlation (due to the test results themselves) is not known, which may be significant for the correlation given the small number of data points.

References

1. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7c: Endpoint specific guidance Version 3.0. June 2017.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Test No. 305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris. 2 October 2012.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Draft Guidance Document on Aspects of OECD Test Guideline 305 on Fish Bioaccumulation. 29th Meeting of the Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme, 25-28th April 2017, OECD

Headquarters, 2 rue André-Pascal 75775 Paris cédex 16.
ENV/JM/TG(2017)10. 06-Mar-2017. Accessed 9 June 2022.
Available URL:
[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/TG\(2017\)10/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/TG(2017)10/en/pdf)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Venclyxto 10 mg filmdragerade tabletter
2 år.

Venclyxto 50 mg filmdragerade tabletter
2 år.

Venclyxto 100 mg filmdragerade tabletter
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Ljusbult, rund, bikonvex tablett, 6 mm i diameter, präglad med V på ena sidan och 10 på den andra.

14 tablett(er) blister, 673:58, (F)

Filmdragerad tablett 50 mg Beige, avlång, bikonvex tablett, 14 mm lång, 8 mm bred, präglad med V på ena sidan och 50 på den andra.

7 tablett(er) blister, 1681:28, (F)

Filmdragerad tablett 100 mg Ljusgul, avlång, bikonvex tablett, 17,2 mm lång och 9,5 mm bred, präglad med V på ena sidan och 100 på den andra.

7 tablett(er) blister, 3360:79, (F)

14 tablett(er) blister, 6719:80, (F)

4 x 28 tablett(er) blister, 49983:18, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 100 mg