

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Venclyxto 10 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax.

Venclyxto 50 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax.

Venclyxto 100 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

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

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Tabelle 1: Aufdosierungsschema

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

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

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

#### Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms

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

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

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

#### Flüssigkeitszufuhr

Um das Risiko eines TLS zu reduzieren, sollten die Patienten während der Aufdosierungsphase ausreichend hydratisiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ab 2 Tage vor, und während der gesamten Aufdosierungsphase, täglich reichlich Wasser zu trinken. Insbesondere sollten die Patienten an den 2 Tagen vor und am Tag der ersten Dosisgabe sowie bei jeder

nachfolgenden Dosiserhöhung angewiesen werden, täglich 1,5 bis 2 l Wasser zu trinken. Je nach Risiko eines TLS oder bei Patienten, bei denen durch orale Aufnahme kein ausreichendes Flüssigkeitsniveau aufrechterhalten werden kann, sollte die Hydratisierung intravenös erfolgen.

#### Harnsäuresenkende Arzneimittel

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

#### Laboruntersuchungen

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

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

#### Hospitalisierung

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

#### Dosisanpassungen bei einem Tumorlysesyndrom

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

oben „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“) befolgt werden.

**Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten**

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

Tabelle 2: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten

Dosis bei Behandlungsunterbrechung, mg	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Die angepasste Dosis sollte 1 Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.

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

**Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren**

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

**Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase**

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

Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase

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

**Nach Beendigung der Aufdosierungsphase**

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

**Versäumte Einnahme**

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

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

**Besondere Patientengruppen**

**Ältere Patienten**

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

**Nierenfunktionsstörung**

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

**Leberfunktionsstörung**

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

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

**Kinder und Jugendliche**

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

**Art der Anwendung**

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

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Tumorlysesyndrom**

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

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

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

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

#### Neutropenie

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

#### Impfung

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

#### CYP3A-Induktoren

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

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

##### CYP3A-Inhibitoren

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

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

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

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

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

##### P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Venetoclax ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung einer Einfachdosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Venetoclax um 106 % und der  $AUC_{\infty}$  um 78 %. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn

und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

##### CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, eines starken CYP3A-Induktors, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der  $C_{max}$  von Venetoclax um 42 % und der  $AUC_{\infty}$  um 71 %. Die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen mit einer geringeren CYP3A-Induktion in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3).

##### Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

##### Gallensäure-Komplexbildner

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

Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kann

##### Warfarin

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

##### Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1

Venetoclax ist *in vitro* ein P-gp-, BCRP- und OATP1B1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B.

Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venclyxto sollte vermieden werden.

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

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Venclyxto unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs), die in Zusammenhang mit Venclyxto berichtet wurden, sind

in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Behandlungsabbruch und Dosisverringering aufgrund von UAWs

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumorlysesyndrom

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

Nach Umstellung des Dosierungsschemas und Anpassung der Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen konnte das TLS-Risiko gesenkt werden. In klinischen Studien zu Venetoclax wurden Patienten mit einem messbaren Lymphknoten ≥ 10 cm oder solche mit sowohl ALC ≥ 25 × 10<sup>9</sup>/l und messbarem Lymphknoten ≥ 5 cm stationär aufgenommen, um eine intensivere Flüssigkeitszufuhr und Überwachung am

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom(BCL)-2-Proteins. Bei CLL-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nach-

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Die Auswirkung von Mehrfachgaben von bis zu 1.200 mg Venclyxto einmal täglich auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen, einarmigen Studie mit 176 Patienten untersucht. Venclyxto hatte keine Auswirkung auf das QTc-Intervall und es bestand kein Zusammenhang zwischen der Venetoclax-Exposition und einer Veränderung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venclyxto wurden bei 107 Patienten mit vorbehandelter CLL und 17p-Deletion in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Studie (M13-982) untersucht. Gemäß dem 4-bis 5-wöchigen Aufdosierungsschema erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 20 mg, die dann auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und schließlich 400 mg einmal täglich erhöht wurde. Die Patienten erhielten weiterhin einmal täglich 400 mg Venclyxto

bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis eine untragbare Toxizität beobachtet wurde. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spannweite: 37 bis 85 Jahre); 65% waren männlich und 97% weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 6,8 Jahre (Spannweite: 0,1 bis 32 Jahre; N = 106). Die mediane Anzahl der Vortherapien der CLL betrug 2 (Spannweite: 1 bis 10 Therapien), wobei 49,5% vorher mit einem Nukleosidanalogen, 38% mit Rituximab und 94% mit einem Alkylans (einschließlich 33% mit Bendamustin) behandelt worden waren. Bei *Baseline* hatten 53% der Patienten einen oder mehrere Knoten  $\geq 5$  cm und 51% eine ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . 37% (34/91) der Patienten sprachen auf Fludarabin nicht an, 81% (30/37) wiesen das unmutierte *IgVH*-Gen auf und 72% (60/83) hatten eine *TP53*-Mutation. Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die Behandlungsdauer im Median 12 Monate (Spannweite: 0 bis 22 Monate).

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

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

Endpunkt	IRC-Beurteilung (N = 107) <sup>a</sup>	Beurteilung durch Prüfer (N = 158) <sup>b</sup>
Ende der Datenerhebung für die Daten	30. April 2015	10. Juni 2016
ORR, % (95 %-KI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, Monate, Median (95 %-KI)	n.e.	27,5 (26,5; n.e.)
PFS, % (95 %-KI) 12-Monatsschätzung 24-Monatsschätzung	72 (61,8; 79,8) n.v.	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, Monate, Median (95 %-KI)	n.e.	27,2 (21,9; n.e.)
TTR, Monate, Median (Spannweite)	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)

<sup>a</sup> Ein Patient wies keine 17p-Deletion auf.

<sup>b</sup> Schließt 51 zusätzliche Patienten aus der Expansionskohortenstudie zur Sicherheit ein. KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (*complete remission with incomplete marrow recovery*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); nPR = noduläre PR; n.e. = nicht erreicht; n.v. = nicht verfügbar; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression free survival*); PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis erstem Ansprechen (*time to first response*)

gezeigt. Die mediane Behandlungsdauer für diese 158 Patienten betrug 17 Monate (Spannweite: 0 bis 34 Monate).

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

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

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

Bei Ende der Datenerhebung waren 64 Patienten aufgenommen und mit Venetoclax behandelt worden. Von diesen Patienten hatten 43 eine Vortherapie mit Ibrutinib (Arm A) und 21 eine Vortherapie mit Idelalisib (Arm B) erhalten. Von diesen Patienten hatten 91 % (39/42) im Arm A einen Rückfall oder kein Ansprechen unter Ibrutinib, und 67 % (14/21) im Arm B hatten einen Rückfall oder

kein Ansprechen unter Idelalisib. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spannweite: 48 bis 85 Jahre); 75 % waren männlich und 92 % weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 8,7 Jahre (Spannweite: 0,3 bis 18,5 Jahre; N = 48). Folgende Chromosomenaberrationen lagen vor: 11q-Deletion (30 %, 19/62), 17p-Deletion (36 %, 23/61), TP53-Mutation (26 %, 16/61) und unmutiertes IgVH (86 %, 36/42). Bei *Baseline* hatten 41 % der Patienten einen oder mehrere Knoten  $\geq 5$  cm und 37,5 % eine ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . Die mediane Anzahl der onkologischen Vortherapien betrug 4 (Spannweite: 1 bis 12) bei Patienten, die mit Ibrutinib behandelt worden waren, und 3 (Spannweite: 1 bis 11) bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt worden waren. Insgesamt hatten 69 % der Patienten zuvor ein Nukleosid-Analogon erhalten, 88 % Rituximab, 31 % andere monoklonale Antikörper und 86 % ein Alkylans (einschließlich 42 % mit Bendamustin). Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die mediane Behandlungsdauer mit Venclyxto 11,7 Monate (Spannweite: 0,1 bis 17,9 Monate).

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

Siehe Tabelle 5

Die Daten zur Wirksamkeit wurden von einem IRC weiter ausgewertet, was eine kombinierte ORR von 67 % ergab (Arm A: 70 %, Arm B: 62 %). Ein Patient (Ibrutinib-Versager) erreichte eine komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration. Die ORR bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation betrug 71 % (15/21) (95 % KI: 47,8, 88,7) im Arm A und 50 % (1/2)

(95 % KI: 1,3; 98,7) in Arm B. Bei Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation betrug die ORR 68 % (15/22) (95 % KI: 45,1; 86,1) in Arm A und 63 % (12/19) (95 % KI: 38,4; 83,7) in Arm B.

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

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

**Ältere Patienten**

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

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

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

**Kinder und Jugendliche**

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

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

**Einfluss von Nahrungsmitteln**

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

**Verteilung**

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

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

	Arm A (Ibrutinib-Versager) (N = 43)	Arm B (Idelalisib-Versager) (N = 21)	Gesamt (N = 64)
ORR, %	67	57	64
(95 %-KI)	(51,5; 80,9)	(34; 78,2)	(51,1; 75,7)
CR + CRi, %	7	14	9
nPR, %	5	0	3
PR, %	56	43	52
PFS, % (95 %-KI)			
6-Monatsschätzung	88 (73,7; 94,9)	90 (66,2; 97,5)	89 (78; 94,5)
12-Monatsschätzung	69 (50,9; 81,8)	84 (57,2; 94,6)	72 (56,6; 82,4)
TTR, Monate, Median (Spannweite)	1,6 (1,6–11)	1,7 (1,6–8,1)	1,6 (1,6–11)
17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus			
ORR, % (95 % KI)			
Ja	(N = 21) 62 (38,4; 81,9)	(N = 2) 100 (15,8; 100)	–
Nein	(N = 22) 73 (49,8; 89,3)	(N = 19) 53 (28,9; 75,6)	–

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (*complete remission with incomplete marrow recovery*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); nPR = noduläre PR; PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis erstem Ansprechen (*time to first response*)

### Biotransformation

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

### In-vitro-Wechselwirkungsstudien Gleichzeitige Anwendung mit CYP- und UGT-Substraten

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

### Gleichzeitige Anwendung mit Transportersubstraten/-inhibitoren

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Leberfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse, die 74 Studienteilnehmer mit leichter Leberfunktionsstörung, 7 Studienteilnehmer mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und 442 Studienteilnehmer mit normaler Leberfunktion umfasste, ist die

Venetoclox-Exposition von Personen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ähnlich der Exposition von Personen mit normaler Leberfunktion. Leichte Leberfunktionsstörung wurde definiert als normale Gesamtbilirubin- und Aspartattransaminase(AST)-Konzentration > des oberen normalen Grenzwerts (*upper limit of normal*, ULN) oder als Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5  $\times$  ULN, mittelschwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0  $\times$  ULN und schwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin > 3,0  $\times$  ULN. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venetoclox wurden bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

### Kanzerogenität/Genotoxizität

Mit Venetoclox wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

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

### Reproduktionstoxizität

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Venclyxto 10 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumstearylformurat  
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

##### Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talkum (E553b)

#### Venclyxto 50 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumstearylformurat  
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

##### Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talkum (E553b)

#### Venclyxto 100 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Copovidon (K-Wert 28)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumstearylformurat  
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

##### Filmüberzug

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talkum (E553b)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Venclyxto 10 mg Tabletten

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

Venclyxto 50 mg Tabletten

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

Venclyxto 100 mg Tabletten

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Vanwall Road  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

05. Dezember 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt