

▼ 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 in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer 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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemotherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

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. Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem Tumorlysesyndrom (TLS) kommen. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen, einschließlich Risikobewertung, prophylaktische Maßnahmen, Aufdosierungsplan, Überwachung der Laborparameter und Arzneimittelwechselwirkungen, sollten befolgt werden, um einem TLS vorzubeugen und das TLS-Risiko zu reduzieren.

Dosierung

Chronische lymphatische Leukämie

Aufdosierungsschema

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

Tabelle 1: Aufdosierungsschema bei Patienten mit CLL

Woche	Tagesdosis von Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

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

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Venetoclax wird über insgesamt 12 Zyklen angewendet, wobei jeder Zyklus 28 Tage umfasst: 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen mit Venetoclax als Monotherapie.

Wenden Sie im Zyklus 1 am Tag 1 zunächst 100 mg Obinutuzumab an, gefolgt von 900 mg, die am Tag 1 oder 2 angewendet werden. Wenden Sie 1000 mg an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 1 und am Tag 1 jedes nachfolgenden 28-Tage-Zyklus an. Insgesamt erfolgt die Anwendung über 6 Zyklen.

Beginnen Sie das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax (siehe Tabelle 1) im Zyklus 1 am Tag 22 und setzen Sie es bis zum Zyklus 2, Tag 28 fort.

Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas beträgt die empfohlene Dosis von Venetoclax 400 mg einmal täglich ab Tag 1 des Zyklus 3 von Obinutuzumab bis zum letzten Tag des Zyklus 12.

Venetoclax-Dosis nach Aufdosierung bei Kombination mit Rituximab

Die empfohlene Dosis von Venetoclax in Kombination mit Rituximab beträgt 400 mg einmal täglich (Einzelheiten zur Kombinationstherapie siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Rituximab erfolgt, nachdem der Patient das Aufdosierungsschema abgeschlossen und die empfohlene Tagesdosis von 400 mg Venetoclax über 7 Tage erhalten hat.

Venetoclax wird ab Tag 1 Zyklus 1 der Rituximab-Gabe über 24 Monate eingenommen (siehe Abschnitt 5.1).

Venetoclax-Dosis nach Aufdosierung bei Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Venetoclax beträgt 400 mg einmal täglich. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.

Akute myeloische Leukämie

Der empfohlene Dosierungsplan für Venetoclax (einschließlich Aufdosierung) ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Aufdosierungsschema bei Patienten mit AML

Tag	Tagesdosis von Venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 und danach	400 mg

Azacitidin wird in einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche (*body surface area*, BSA) an Tag 1–7 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 entweder intravenös oder subkutan gegeben.

Decitabin wird in einer Dosis von 20 mg/m² BSA an Tag 1–5 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 intravenös gegeben.

Die Venetoclax-Gabe kann bei Bedarf zur Behandlung hämatologischer Toxizitäten und zur Normalisierung der Blutwerte unterbrochen werden (siehe Tabelle 6).

Venetoclax wird in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität weiter angewendet.

Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS)

Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem TLS kommen. Spezifische Einzelheiten zur Behandlung je nach Krankheitsindikation sind dem entsprechenden Abschnitt unten zu entnehmen.

Chronische lymphatische Leukämie
Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher unabhängig von der Tumorlast und anderen Patientenmerkmalen bei allen Patienten mit CLL ein TLS-Risiko. 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. Vor der ersten Dosis von Venetoclax sind pa-

tientenspezifische Faktoren im Hinblick auf das Ausmaß des TLS-Risikos zu beurteilen und die Patienten sollten eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr und harnsäuresenkende Arzneimittel erhalten, um das TLS-Risiko zu senken.

Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen, insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 80 ml/min) und die Tumorlast. Eine Splenomegalie kann zum TLS-Gesamtrisiko beitragen. 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.

Tabelle 3 oben beschreibt die empfohlene TLS-Prophylaxe und Überwachung während der Behandlung mit Venetoclax auf Grundlage der Bestimmung der Tumorlast aus klinischen Studiendaten (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus sollten alle Begleiterkrankungen des Patienten für eine risikobezogene Prophylaxe und Überwachung, entweder ambulant oder im Krankenhaus, in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabelle 3

Dosisanpassungen bei einem Tumorlysesyndrom und anderen Toxizitäten

Chronische Lymphatische Leukämie

Es kann eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Reduktion der Dosis aufgrund von Toxizitäten erforderlich sein. Die empfohlenen Dosisanpassungen bei Toxizitäten im Zusammenhang mit Venetoclax sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

Siehe Tabelle 4 unten und Tabelle 5 auf Seite 3

Tabelle 3: Empfohlene TLS-Prophylaxe auf Grundlage der Tumorlast bei Patienten mit CLL

Tumorlast		Prophylaxe		Überwachung laborchemischer Blutwerte ^{c,d}
		Flüssigkeitszufuhr ^a	Harnsäuresenkende Arzneimittel ^b	Ort und Häufigkeit der Beurteilungen
Niedrig	Alle LK < 5 cm UND ALC < 25 × 10 ⁹ /l	Oral (1,5–2 l)	Allopurinol	Ambulant <ul style="list-style-type: none"> Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 6–8 und 24 Stunden danach Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe
Mittel	Irgendein LK 5 cm bis < 10 cm ODER ALC ≥ 25 × 10 ⁹ /l	Oral (1,5–2 l) und ggf. zusätzlich i. v.	Allopurinol	Ambulant <ul style="list-style-type: none"> Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 6–8 und 24 Stunden danach Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Bei Patienten mit CrCl < 80 ml/min sollte eine Hospitalisierung in Betracht gezogen werden; Überwachung im Krankenhaus siehe unten.
Hoch	Irgendein LK ≥ 10 cm ODER ALC ≥ 25 × 10 ⁹ /l UND irgendein LK ≥ 5 cm	Oral (1,5–2 l) und i. v. (150–200 ml/h nach Verträglichkeit)	Allopurinol; bei erhöhten Harnsäurewerten zu Baseline Rasburicase in Betracht ziehen	Im Krankenhaus <ul style="list-style-type: none"> Bei erster Dosisgabe von 20 mg und 50 mg: Vor Dosisgabe sowie 4, 8, 12 und 24 Stunden danach Ambulant <ul style="list-style-type: none"> Bei nachfolgenden Dosiserhöhungen: Vor Dosisgabe sowie 6–8 und 24 Stunden danach

ALC = absolute Lymphozytenzahl; (*absolute lymphocyte count*); CrCl = Kreatinin-Clearance (*creatinine clearance*); LK = Lymphknoten. ^a Die Patienten sind anzuweisen, an den 2 Tagen vor und während der Aufdosierungsphase – insbesondere am Tag der ersten Dosisgabe und bei jeder nachfolgenden Dosiserhöhung sowie jeweils einen Tag zuvor – täglich Wasser zu trinken. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die eine orale Flüssigkeitsaufnahme nicht tolerieren. ^b Beginn der Anwendung von Allopurinol bzw. Xanthinoxidaseinhibitoren 2–3 Tage vor Therapiebeginn von Venetoclax. ^c Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) in Echtzeit. ^d Bei Patienten mit fortdauerndem TLS-Risiko sind bei nachfolgenden Dosiserhöhungen die laborchemischen Blutwerte 6–8 Stunden und 24 Stunden nach Dosisgabe zu überwachen.

Tabelle 4: Empfohlene Dosisanpassungen von Venetoclax bei Toxizitäten^a bei CLL

Ereignis	Auftreten	Maßnahme
Tumorlysesyndrom		
Veränderte Werte bei laborchemischen Blutuntersuchungen oder Symptome, die auf ein TLS hindeuten	Jegliches Auftreten	Mit der Dosis des nächsten Tags warten. Bilden sich die Symptome innerhalb von 24–48 Stunden nach der letzten Dosis zurück, Behandlung mit derselben Dosierung wieder aufnehmen.
		Bei jeder Veränderung der laborchemischen Blutwerte, bei denen die Normalisierung länger als 48 Stunden dauert, Behandlung mit einer geringeren Dosierung wieder aufnehmen (siehe Tabelle 5).
		Bei allen klinischen TLS-Fällen ^b die Behandlung nach Normalisierung mit einer geringeren Dosierung wieder aufnehmen (siehe Tabelle 5).
Nicht hämatologische Toxizitäten		
Nicht hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 oder 4	Erstmaliges Auftreten	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	Zweites Auftreten und nachfolgende Fälle	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax nach Normalisierung sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in Tabelle 5 zu befolgen. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosisreduktion erfolgen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Ereignis	Auftreten	Maßnahme
Hämatologische Toxizitäten		
Neutropenie vom Grad 3 mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 (mit Ausnahme von Lymphopenie)	Erstmaliges Auftreten	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Um das Infektionsrisiko in Zusammenhang mit Neutropenie zu senken, kann ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>granulocyte colony stimulating factor</i> , G-CSF) zusammen mit Venetoclax verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden.
	Zweites Auftreten und nachfolgende Fälle	Behandlung mit Venetoclax unterbrechen. Die Anwendung eines G-CSF in Betracht ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax nach Normalisierung sind die Empfehlungen zur Dosisenkung in Tabelle 5 zu befolgen. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosisenkung erfolgen.
Bei Patienten, bei denen eine Dosisenkung auf unter 100 mg über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen erforderlich ist, ist ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax in Betracht zu ziehen.		
^a Nebenwirkungen wurden anhand von NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.		
^b Ein klinisches TLS wurde definiert als Labor-TLS mit klinischen Folgen wie akutem Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder Krampfanfällen und/oder plötzlichem Tod (siehe Abschnitt 4.8).		

Tabelle 5: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten bei Patienten mit CLL

Dosis bei Behandlungsunterbrechung (mg)	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Die angepasste Dosis sollte 1 Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.

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

Akute myeloische Leukämie

Die tägliche Aufdosierung von Venetoclax mit Azacitidin oder Decitabin erfolgt über 3 Tage (siehe Tabelle 2).

Zur Prophylaxe sind die nachstehenden Maßnahmen durchzuführen:

Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von $< 25 \times 10^9/l$ aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein.

Vor der ersten Dosis Venetoclax und während der Aufdosierungsphase müssen alle Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax sind die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben.

Die blutchemischen Parameter sind vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein TLS hin zu überwachen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein TLS (z. B. zirkulierende Blasten, hohe Leukämieast im Knochenmark, erhöhte Laktatdehydrogenase[LDH]-Werte vor der Behandlung oder eingeschränkte Nierenfunktion) sollten zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden, einschließlich einer verstärkten Laborüberwachung und einer Verringerung der Venetoclax-Anfangsdosis.

Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, bis Zytopenien abgeklungen sind. Dosisanpassungen und Behandlungsunterbrechungen bei Zytopenien richten sich nach dem Remissionsstatus. Dosisanpassungen von Venetoclax bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 auf Seite 4 aufgeführt.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

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

Bei CLL-Patienten ist die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Muss ein CYP3A-Inhibitor angewendet werden, sind bei allen Patienten die in Tabelle 7 auf Seite 4 aufgeführten Empfehlungen zur Handhabung von Arzneimittelwechselwirkungen zu befolgen. 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 4.3, 4.4 und 4.5).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 4

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 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 (TLS)“ oben). Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ ml/min und < 30 ml/min) 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).

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ ml/min und < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase

Tabelle 6: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen bei AML

Nebenwirkung	Auftreten	Dosisanpassung
Hämatologische Nebenwirkungen		
Neutropenie Grad 4 (ANC < 500/ μ l) mit oder ohne Fieber oder Infektion; oder Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl < 25 × 10 ³ / μ l)	Auftreten vor Erreichen einer Remission ^a	In den meisten Fällen kein Absetzen von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin vor Erreichen einer Remission aufgrund von Zytopenien
	Erstes Auftreten nach Erreichen einer Remission und mit einer Dauer von mindestens 7 Tagen	Verzögerung des folgenden Zyklus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Überwachung der Blutwerte. Bei Neutropenie Anwendung von Granulozytenkolonie stimulierendem Faktor (G-CSF), wenn dies klinisch angezeigt ist. Nach Abklingen auf Grad 1 oder 2 Fortsetzen der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin.
	Erneutes Auftreten in Zyklen nach Erreichen einer Remission und mit einer Dauer von 7 Tagen oder länger	Verzögerung des folgenden Zyklus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Überwachung der Blutwerte. Bei Neutropenie Anwendung von G-CSF, wenn dies klinisch angezeigt ist. Nach Abklingen auf Grad 1 oder 2 Fortsetzen der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Verkürzung der Dauer der Venetoclax-Gabe in jedem darauffolgenden Zyklus um 7 Tage, d. h. auf 21 statt 28 Tage. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Azacitidin zu entnehmen.
Nicht hämatologische Nebenwirkungen		
Nicht hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 oder 4	Jegliches Auftreten	Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax, wenn die Toxizitäten nicht durch unterstützende Maßnahmen abklingen. Nach Abklingen auf Grad 1 oder den Basiswert Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis.

^a Untersuchung des Knochenmarks in Betracht ziehen.

Tabelle 7: Management möglicher Venetoclax-Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren

Inhibitor	Phase	CLL	AML
Starker CYP3A-Inhibitor	Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase	kontraindiziert	Tag 1 – 10 mg Tag 2 – 20 mg Tag 3 – 50 mg Tag 4 – 100 mg oder weniger
	Stabile Tagesdosis (nach der Aufdosierungsphase)	Reduzierung der Venetoclax-Dosis auf ≤ 100 mg (oder um mindestens 75 %, wenn sie bereits aus anderen Gründen angepasst wurde)	
Mittelstarker CYP3A-Inhibitor^a	Alle	Reduktion der Venetoclax-Dosis um mindestens 50 %	

^a Vermeiden Sie bei Patienten mit CLL während des Behandlungsbeginns und der Aufdosierungsphase die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren. Erwägen Sie alternative medikamentöse Behandlungen oder reduzieren Sie die Venetoclax-Dosis wie in dieser Tabelle beschrieben.

engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind 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 Wirksamkeitsverlusts zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten

vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen 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.

Bei CLL-Patienten: gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei allen Patienten: 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 Patienten trat unter der Behandlung mit Venetoclax ein Tumorlysesyndrom, einschließlich Todesfällen und dialysepflichtigem Nierenversagen, auf (siehe Abschnitt 4.8).

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. Zu Beginn und während der 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. Nach Markteinführung wurde nach einer Einmalgabe von 20 mg Venetoclax TLS, einschließlich Todesfällen, berichtet. Die in Abschnitt 4.2 beschriebenen Informationen, einschließlich Risikobewertung, prophylaktische Maßnahmen, Aufdosierungs- und Dosisanpassungsplan, Überwachung der Laborparameter und Arzneimittelwechselwirkungen, sollten befolgt werden, um einem TLS vorzubeugen und das TLS-Risiko zu reduzieren.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert bei einer CLL auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen (insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion), Tumorlast und Splenomegalie.

Alle 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. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere

Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Behandlung sollte bei Bedarf unterbrochen werden; bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax sind die Empfehlungen zur Dosisanpassung zu befolgen (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5). Die Anweisungen zur „*Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS)*“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels 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 und Infektionen

Bei Patienten mit CLL, die in Kombinationsstudien mit Venetoclax und Rituximab oder Obinutuzumab und in Monotherapie Studien mit Venetoclax behandelt wurden, wurden Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit AML bestehen vor Behandlungsbeginn häufig Neutropenien vom Grad 3 oder 4. Die Neutrophilenzahl kann sich unter Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz verschlechtern. Bei nachfolgenden Therapiezyklen kann erneut eine Neutropenie auftreten.

Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -reduzierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen, Dosisunterbrechung oder -reduzierung und ggf. Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) (siehe Abschnitt 4.2).

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 Veränderung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen führte bei 11 Patienten zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax auf das 2,3-Fache und der AUC auf das 6,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von einmal täglich 50 mg Ritonavir, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, über einen Zeitraum von 14 Tagen führte bei 6 gesunden Probanden zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax auf das 2,4-Fache und der AUC auf das 7,9-Fache. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit 400 mg Venetoclax führte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, mit 50 mg bzw. 100 mg Venetoclax über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 12 Patienten zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax auf das 1,6-Fache bzw. 1,9-Fache und der AUC auf das 1,9-Fache bzw. 2,4-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.

Wenn bei Patienten die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Cipprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) erforderlich ist, ist Venetoclax gemäß Tabelle 7 zu dosieren. 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 Einmaldosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der C_{max} von Venetoclax um 106% und der AUC um 78%. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der C_{max} von Venetoclax um 42% und der AUC um 71%. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcilin) 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).

Azithromycin

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit 12 gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von 500 mg Azithromycin am ersten Tag, gefolgt von 250 mg Azithromycin einmal täglich über 4 Tage, die C_{max} von Venetoclax um 25% und die AUC um 35%. Während kurzzeitiger gemeinsamer Anwendung von Azithromycin mit Venetoclax ist keine Dosisanpassung notwendig.

Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H_2 -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 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. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie führte die Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Veneto-

clax mit 0,5 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, zu einem Anstieg der Digoxin- C_{max} um 35 % und der Digoxin-AUC um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venetoclax 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. Dabigatranetexilat), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP-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 Venetoclax beeinträchtigt wer-

den (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 Venetoclax anwendeten, wurden Fatigue und Schwindel 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

Chronische lymphatische Leukämie

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Venclyxto basiert auf den Daten von 758 CLL-Patienten, die in klinischen Studien mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab oder als Monotherapie behandelt wurden. Die Sicherheitsauswertung umfasste Patienten aus zwei Phase-III-Studien (CLL14 und MURANO), zwei Phase-II-Studien (M13-982 und M14-032) sowie einer Phase-I-Studie (M12-175). CLL14 war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der 212 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab erhielten. MURANO war eine randomisierte kontrollierte Studie, in der 194 Patienten mit vorbehandelter CLL Venetoclax in Kombination mit Rituximab erhielten. In den Phase-II- und Phase-I-Studien wurden 352 Patienten mit vorbehandelter CLL, darunter 212 Patienten mit 17p-Deletion und 146 Patienten, bei denen ein Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs versagte, mit Venetoclax als Monotherapie behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$, alle Grade) bei Patienten, die in den Kombinationsstudien mit Obinutuzumab oder Rituximab Venetoclax erhielten, waren Neutropenie, Durchfall und Infektionen der oberen Atemwege. In den Monotherapiestudien waren die häufigsten Nebenwirkungen Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl, Durchfall, Übelkeit, Anämie, Fatigue und Infektionen der oberen Atemwege.

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) bei Patienten unter Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab waren Pneumonie, Sepsis, febrile Neutropenie und TLS. In den Studien zur Monotherapie waren die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) Pneumonie und febrile Neutropenie.

Akute myeloische Leukämie

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Venclyxto basiert auf Daten von 314 Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die in klinischen Studien

mit Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (Azacitidin oder Decitabin) behandelt wurden (randomisierte Phase-III-Studie VIALE-A und nicht randomisierte Phase-I-Studie M14-358).

In der Studie VIALE-A waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) aller Schweregrade bei Patienten unter Venetoclax in Kombination mit Azacitidin Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Anämie, Fatigue, Pneumonie, Hypokaliämie und verminderter Appetit.

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 5\%$) bei Patienten unter Venetoclax in Kombination mit Azacitidin waren febrile Neutropenie, Pneumonie, Sepsis und Blutungen.

In der Studie M14-358 waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) aller Schweregrade bei Patienten unter Venetoclax in Kombination mit Decitabin Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Übelkeit, Blutungen, Pneumonie, Durchfall, Fatigue, Schwindel/Synkope, Erbrechen, Neutropenie, Hypotonie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Anämie. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 5\%$) waren febrile Neutropenie, Pneumonie, Bakteriämie und Sepsis.

Die 30-Tage-Mortalitätsrate in der Studie VIALE-A betrug 7,4 % (21/283) unter Venetoclax in Kombination mit Azacitidin und 6,3 % (9/144) im Behandlungsarm mit Placebo und Azacitidin.

Die 30-Tage-Mortalitätsrate in der Studie M14-358 mit Venetoclax in Kombination mit Decitabin betrug 6,5 % (2/31).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Chronische lymphatische Leukämie

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Venclyxto, in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab oder als Monotherapie, bei CLL-Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7 oben

Akute myeloische Leukämie

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die unter Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz bei AML-Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7 unten

Tabelle 8: Nebenwirkungen, die bei mit Venetoclax behandelten Patienten mit CLL berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Grade ^a	Grad ≥ 3 ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie Infektion der oberen Atemwege	
	Häufig	Sepsis Harnwegsinfektion	Sepsis Pneumonie Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie Lymphopenie	Neutropenie Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie	Febrile Neutropenie Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie	
	Häufig	Tumorlysesyndrom Hyperurikämie	Tumorlysesyndrom Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie Hyperurikämie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit Verstopfung	
	Häufig		Durchfall Erbrechen Übelkeit
	Gelegentlich		Verstopfung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
	Häufig		Fatigue
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinin-konzentration im Blut	
	Gelegentlich		Erhöhte Kreatinin-konzentration im Blut

^a Es wird nur die größte in den Studien beobachtete Häufigkeit angegeben (auf Basis der Studien CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 und M12-175).

Tabelle 9: Nebenwirkungen, die bei mit Venetoclax behandelten Patienten mit AML berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Grade ^a	Grad ≥ 3 ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie ^b Sepsis ^b Harnwegsinfektion	Pneumonie ^b Sepsis ^b
	Häufig		Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie ^b Febrile Neutropenie Anämie ^b Thrombozytopenie ^b	Neutropenie ^b Febrile Neutropenie Anämie ^b Thrombozytopenie ^b
	Sehr häufig	Hypokaliämie Appetit vermindert	Hypokaliämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Tumorlysesyndrom	Verminderter Appetit
	Gelegentlich		Tumorlysesyndrom
	Sehr häufig	Schwindel/Synkope ^b Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig		Schwindel/Synkope ^b
	Gelegentlich		Kopfschmerzen
	Sehr häufig	Hypotonie Blutung ^b	Blutung ^b
Gefäßkrankungen	Häufig		Hypotonie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Behandlungsabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Chronische lymphatische Leukämie
Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 16 % der Patienten auf, die mit Venetoclax in Kombination entweder mit Obinutuzumab oder mit Rituximab in den Studien CLL14 bzw. MURANO behandelt wurden. In den Monotherapiestudien mit Venetoclax brachen 11 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 21 % der Patienten, die die Kombination von Venetoclax mit Obinutuzumab in der CLL14-Studie erhielten, bei 15 % der Patienten, die in der MURANO-Studie die Kombination von Venetoclax mit Rituximab erhielten, und bei 14 % der Patienten, die in den Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden, vorgenommen.

Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 74 % der Patienten, die mit der Kombination von Venetoclax mit Obinutuzumab in der Studie CLL14 behandelt wurden, und bei 71 % der Patienten, die mit der Kombination von Venetoclax mit Rituximab in der MURANO-Studie behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax führte, war Neutropenie (41 % in der CLL14- und 43 % in der MURANO-Studie). In den Monotherapiestudien mit Venetoclax kam es bei 40 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen zu einer Unterbrechung der Behandlung; die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte, war Neutropenie (5 %).

Akute myeloische Leukämie

24 % der Patienten, die in der Studie VIALE-A mit der Kombination aus Venetoclax und Azacitidin behandelt wurden, brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund von Nebenwirkungen ab. Eine Dosisreduktion von Venetoclax aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 2 % der Patienten vorgenommen. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 72 % der Patienten vorgenommen. Bei 53 % der Patienten, die eine Leukämie-Clearance im Knochenmark erreichten, wurde die Behandlung aufgrund einer ANC < 500/μl unterbrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Anwendung von Venetoclax führten (> 10 %), waren febrile Neutropenie, Neutropenie, Pneumonie und Thrombozytopenie.

26 % der Patienten, die in der Studie M14-358 mit der Kombination aus Venetoclax und Decitabin behandelt wurden, brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 6 % der Patienten vorgenommen. Bei 65 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Anwendung von Venetoclax führten (≥ 5 %), waren febrile Neutropenie, Neutropenie/Neutrophilenzahl

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Grade ^a	Grad ≥ 3 ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe	
	Häufig		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhoe Erbrechen Stomatitis Bauchschmerzen	
	Häufig		Übelkeit Diarrhoe Erbrechen
	Gelegentlich		Stomatitis
Hepatobiliäre Erkrankungen	Häufig	Cholecystitis/ Cholelithiasis ^b	Cholecystitis/ Cholelithiasis ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie	
	Gelegentlich		Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue Asthenie	
	Häufig		Fatigue Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	Vermindertes Gewicht Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	
	Häufig		Vermindertes Gewicht Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut

^a Es wird nur die größte in den Studien beobachtete Häufigkeit angegeben (auf Basis der Studien VIALE-A und M14-358).
^b Beinhaltet mehrere Nebenwirkungsbegriffe.

erniedrigt, Pneumonie, Thrombozytenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom (TLS) wurde als ein bedeutendes Risiko bei Beginn der Behandlung mit Venetoclax identifiziert.

Chronische lymphatische Leukämie

In den frühen Dosisfindungsstudien der Phase I, die eine kürzere (2- bis 3-wöchige) Titrationsphase und eine höhere Anfangsdosis hatten, lag die Inzidenz des TLS bei 13% (10/77, 5 laborwertbezogene TLS, 5 klinische TLS). Darunter waren 2 Todesfälle und 3 Fälle von akutem Nierenversagen, von denen einer eine Dialyse erforderte.

Nach Umstellung des Dosierungsschemas und Anpassung der Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen konnte das TLS-Risiko gesenkt werden. In klinischen Studien zu Venetoclax wurden Patienten mit einem messbaren Lymphknoten ≥ 10 cm oder solche mit sowohl ALC ≥ 25 × 10⁹/l und messbarem Lymphknoten ≥ 5 cm stationär aufgenommen, um eine intensivere Flüssigkeitszufuhr und Überwachung am Tag der ersten Dosis von 20 mg bzw. 50 mg während der Aufdosierungsphase sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei 168 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 2% (Studien

M13-982 und M14-032). Bei allen Ereignissen handelte es sich um laborwertbezogene TLS (auffällige Laborwerte, die ≥ 2 der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden entsprachen: Kalium > 6 mmol/l, Harnsäure > 476 µmol/l, Kalzium < 1,75 mmol/l oder Phosphat > 1,5 mmol/l; oder die als TLS-Ereignisse berichtet wurden), die bei Patienten mit Lymphknoten ≥ 5 cm oder ALC ≥ 25 × 10⁹/l auftraten. Bei diesen Patienten wurde kein Fall von TLS mit klinischen Folgen wie akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder plötzlicher Tod und/oder Krampfanfälle beobachtet. Alle Patienten wiesen eine CrCl ≥ 50 ml/min auf.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie (MURANO) betrug die Inzidenz des TLS bei Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, 3% (6/194). Nach Aufnahme von 77/389 Patienten in die Studie wurde der Prüfplan geändert und die unter „Dosierung“ (siehe Abschnitt 4.2) beschriebenen aktuellen Maßnahmen zur TLS-Prophylaxe und Überwachung aufgenommen. Alle TLS-Ereignisse traten während der Aufdosierungsphase von Venetoclax auf und gingen innerhalb von zwei Tagen zurück. Alle sechs Patienten schlossen die Aufdosierung ab und erreichten die empfohlene Venetoclax-Tagesdosis von 400 mg. Bei den Patienten, die sich an den 5-wöchigen Aufdosierungsplan und die TLS-Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen hielten, wurde kein klinisches TLS beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Die Rate der für TLS relevanten auffälligen Laborwerte vom Grad ≥ 3

betrug für Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hyperurikämie jeweils 1%.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie (CLL14) betrug die Inzidenz des TLS bei Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, 1,4% (3/212). Alle 3 TLS-Ereignisse bildeten sich zurück und führten nicht zum Studienabbruch. Die Anwendung von Obinutuzumab wurde aufgrund der TLS-Ereignisse in zwei Fällen verschoben.

Nach Markteinführung wurde nach einer Einmalgabe von 20 mg Venetoclax TLS, einschließlich Todesfällen, berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Akute myeloische Leukämie

In der randomisierten Phase-III-Studie (VIALE-A) mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin betrug die TLS-Inzidenz 1,1% (3/283, 1 klinisches TLS). In der Studie war vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax eine Reduzierung der Leukozytenzahl auf < 25 × 10⁹/l erforderlich, ebenso ein Aufdosierungsschema zusätzlich zur Standardprophylaxe und Überwachungsmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.2). Alle TLS-Fälle traten während der Aufdosierung auf.

In der Studie M14-358 wurde unter Venetoclax in Kombination mit Decitabin kein Labor-TLS und kein klinisches TLS berichtet.

Neutropenie und Infektionen

Bei der Behandlung mit Venclyxto wurde Neutropenie als Risiko identifiziert.

Chronische lymphatische Leukämie

In der CLL14-Studie wurde bei 58% der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab eine Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 41% der Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 2% der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie ab. Bei 25% der Patienten wurde eine Neutropenie vom Grad 3 und bei 28% der Patienten vom Grad 4 berichtet. Die Dauer einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4 betrug im Median 22 Tage (Spannweite: 2 bis 363 Tage). Eine febrile Neutropenie wurde bei 6% der Patienten, Infektionen vom Grad ≥ 3 bei 19% und schwerwiegende Infektionen bei 19% der Patienten berichtet. Todesfälle aufgrund einer Infektion traten bei 1,9% der Patienten während und bei 1,9% nach der Beendigung der Therapie auf.

In der MURANO-Studie wurde bei 61% der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab eine Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 43% der Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 3% der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie ab. Bei 32% der Patienten wurde eine Neutropenie vom Grad 3 und bei 26% der Patienten vom Grad 4 berichtet. Die Dauer einer Neutropenie vom Grad 3 bzw. 4 betrug im Median 8 Tage

(Spannweite: 1 bis 712 Tage). Unter der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurde bei 4 % der Patienten eine febrile Neutropenie, bei 18 % Infektionen vom Grad ≥ 3 und bei 21 % schwerwiegende Infektionen berichtet.

Akute myeloische Leukämie

In der Studie VIALE-A wurde bei 45 % der Patienten eine Neutropenie vom Grad ≥ 3 berichtet. Im Behandlungsarm mit Venetoclax + Azacitidin wurde im Vergleich zum Behandlungsarm mit Placebo + Azacitidin zudem Folgendes berichtet: febrile Neutropenie 42 % bzw. 19 %, Infektionen Grad ≥ 3 64 % bzw. 51 % und schwerwiegende Infektionen 57 % bzw. 44 %.

In der Studie M14-358 trat eine Neutropenie im Behandlungsarm mit Venetoclax + Decitabin bei 35 % der Patienten (jeglicher Schweregrad) und bei 35 % der Patienten (Grad 3 oder 4) 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 sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewöhnliche Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten überwacht werden (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: L01XX52

Wirkmechanismus

Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom(BCL)-2-Proteins. Bei CLL- und AML-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nachgewiesen, welche das Überle-

ben 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 1200 mg Venetoclax einmal täglich auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen, einarmigen Studie mit 176 Patienten untersucht. Venetoclax 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

Chronische lymphatische Leukämie

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL – Studie BO25323 (CLL14)

In einer randomisierten (1:1), multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab mit Chlorambucil bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten (gesamter *cumulative illness rating scale* [CIRS] Score > 6 oder Kreatinin-Clearance [CrCl] < 70 ml/min) untersucht. Die Patienten in der Studie wurden hinsichtlich des TLS-Risikos beurteilt und erhielten vor der Einleitung der Behandlung mit Obinutuzumab eine entsprechende Prophylaxe. Alle Patienten erhielten 100 mg Obinutuzumab im Zyklus 1 am Tag 1, gefolgt von 900 mg, die am Tag 1 oder 2 verabreicht werden konnten, danach 1000 mg-Dosen an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 1 und am Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus über insgesamt 6 Zyklen. Am Tag 22 des Zyklus 1 begannen die Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax, das bis Zyklus 2, Tag 28 dauerte. Nach dem Abschluss des Aufdosierungsschemas setzten die Patienten die Behandlung mit 400 mg Venetoclax einmal täglich ab Zyklus 3 Tag 1 bis zum letzten Tag des Zyklus 12 fort. Jeder Zyklus ging über 28 Tage. Patienten, die in den Behandlungsarm mit der Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil randomisiert worden waren, erhielten 0,5 mg/kg Chlorambucil *p. o.* am Tag 1 und Tag 15 der Zyklen 1–12. Die Patienten wurden nach dem Abschluss der Therapie hinsichtlich „Krankheitsprogression“ (*disease progression*) und „Gesamtüberleben“ (*overall survival*, OS) nachverfolgt.

Die demographischen und Krankheitscharakteristika waren bei Baseline in den Stu-

dienarmen ähnlich. Das Alter betrug im Median 72 Jahre (Spannweite: 41 bis 89 Jahre), 89 % waren weiß und 67 % waren männlich. 36 % waren Binet-Stadium B und 43 % Stadium C. Der CIRS-Score betrug im Median 8,0 (Spannweite: 0 bis 28) und 58 % der Patienten hatten eine CrCl < 70 ml/min. Eine 17p-Deletion wurde in 8 % der Patienten gefunden, TP53-Mutationen in 10 %, 11 q-Deletion in 19 % und unmutierter IgHV in 57 %. Die Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der primären Auswertung im Median 28 Monate (Spannweite: 0 bis 36 Monate).

Bei Baseline betrug die Lymphozytenzahl in beiden Studienarmen im Median 55×10^9 Zellen/l. Am Tag 15 des Zyklus 1 hatte die Anzahl im Median auf $1,03 \times 10^9$ Zellen/l (Spannweite: 0,2 bis $43,4 \times 10^9$ Zellen/l) im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm und $1,27 \times 10^9$ Zellen/l (Spannweite: 0,2 bis $83,7 \times 10^9$ Zellen/l) im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm abgenommen.

Das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) wurde von den Prüfern anhand der durch den International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) aktualisierten Leitlinien der vom National Cancer Institute gesponserten Arbeitsgruppe (NCI-WG) (2008) beurteilt.

Zum Zeitpunkt der primären Auswertung (Ende der Datenerhebung: 17. August 2018) war auf der Basis der Beurteilung durch die Prüfer bei 14 % (30/216) der Patienten im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm ein PFS-Ereignis in Form einer Krankheitsprogression oder des Todes aufgetreten, verglichen mit 36 % (77/216) im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm, (Hazard-Ratio [HR]: 0,35 [95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,23; 0,53]; $p < 0,0001$, stratifizierter Log-Rank-Test). Das PFS wurde im Median in keinem Behandlungsarm erreicht.

Das progressionsfreie Überleben wurde auch von einer unabhängigen Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) beurteilt. Dies war konsistent zu dem von den Prüfern beurteiltem PFS.

Die vom Prüfer beurteilte Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) betrug 85 % (95 %-KI: 79,2; 89,2) im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm bzw. 71 % (95 %-KI: 64,8; 77,2) im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm ($p = 0,0007$, Cochran-Mantel-Haenszel-Test). Die vom Prüfer beurteilte Rate der kompletten Remission (*complete remission*, CR) + kompletten Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (*complete remission with incomplete marrow recovery*, CRi) betrug 50 % im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm bzw. 23 % im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm ($p < 0,0001$, Cochran-Mantel-Haenszel-Test).

Die minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) zum Ende der Behandlung wurde mittels Polymerasekettenreaktion mit allelspezifischem Oligonukleotid (ASO-PCR) beurteilt. Die MRD-Negativität wurde als < 1 CLL-Zelle pro 10^4 Leukozy-

ten definiert. Die Raten der MRD-Negativität im peripheren Blut betragen 76 % (95 %-KI: 69,2; 81,1) im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm, verglichen mit 35 % (95 %-KI: 28,8; 42,0) im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm ($p < 0,0001$). Gemäß Prüfplan wurde die MRD im Knochenmark nur bei Patienten mit Ansprechen (CR/CRi und partielle Remission [PR]) bewertet. Die Raten der MRD-Negativität im Knochenmark betragen 57 % (95 %-KI: 50,1; 63,6) im Venetoclax- und Obinutuzumab-Arm und 17 % (95 %-KI: 12,4; 22,8) im Obinutuzumab- und Chlorambucil-Arm ($p < 0,0001$).

Nachbeobachtung über 65 Monate

Die Wirksamkeit wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten (Ende der Datenerhebung: 08. November 2021) beurteilt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CLL14-Studie nach 65-monatiger Nachbeobachtung sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten PFS ist in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 1 oben

Der PFS-Vorteil unter Venetoclax- und Obinutuzumab- versus Obinutuzumab- und Chlorambucil-Therapie wurde in allen untersuchten Untergruppen beobachtet, einschließlich Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder nicht mutiertem IgHV (Abbildung 2).

Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von CLL-Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben – Studie G028667 (MURANO)

In einer randomisierten (1:1), multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter CLL untersucht. Die Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab erhielten nach der 5-wöchigen Aufdosierungsphase mit Venclyxto über 24 Monate ab Tag 1 Zyklus 1 von Rituximab 400 mg Venclyxto einmal täglich, sofern keine Krankheitsprogression oder keine inakzeptable Toxizität vorlag. Die Behandlung mit Rituximab wurde nach der 5-wöchigen Aufdosierungsphase eingeleitet: 375 mg/m² in Zyklus 1 und 500 mg/m² in Zyklus 2–6. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage. Patienten, die zu Bendamustin + Rituximab randomisiert wurden, erhielten an Tag 1 und 2 über 6 Zyklen Bendamustin in einer Dosierung von 70 mg/m² und Rituximab wie oben beschrieben.

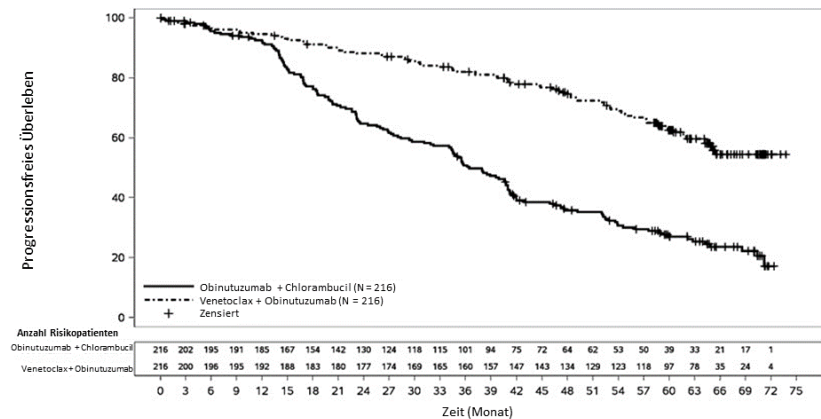
Das Alter betrug im Median 65 Jahre (Spannweite: 22 bis 85 Jahre); 74 % waren männlich und 97 % waren weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 6,7 Jahre (Spannweite: 0,3 bis 29,5 Jahre). Die Anzahl der vorherigen Therapien betrug im Median 1 (Spannweite: 1 bis 5); angewendet wurden u.a. Alkylanzien (94 %), Anti-CD20-Antikörper (77 %), Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (2 %) und Purinanaloge (81 %, darunter 55 % Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)). Bei Baseline hatten 47 % der

Tabelle 10: Ergebnisse zur vom Prüfarzt beurteilten Wirksamkeit in CLL14 (Nachbeobachtung über 65 Monate)

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab n = 216	Obinutuzumab + Chlorambucil n = 216
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	80 (37)	150 (69)
Median, Monate (95 %-KI)	n. e. (64,8; n. a.)	36,4 (34,1; 41,0)
Hazard-Ratio, stratifiziert (95 %-KI)	0,35 (0,26; 0,46)	
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse (%)	40 (19)	57 (26)
Hazard-Ratio, stratifiziert (95 %-KI)	0,72 (0,48; 1,09)	

KI = Konfidenzintervall, n. a. = nicht auswertbar, n. e. = nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens (Intent-to-treat [ITT]-Population) in der CLL14-Studie nach 65 Monaten Nachbeobachtung



Patienten einen oder mehrere Lymphknoten ≥ 5 cm und 68 % eine ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Eine 17p-Deletion wurde bei 27 % der Patienten, eine TP53-Mutation bei 26 %, eine 11q-Deletion bei 37 % und ein nicht mutiertes IgHV-Gen bei 68 % festgestellt. Zum Zeitpunkt der primären Auswertung betrug die Nachbeobachtungszeit im Median 23,8 Monate (Spannweite: 0,0 bis 37,4 Monate).

Das progressionsfreie Überleben wurde von den Prüfarzten anhand der vom NCI-WG 2008 aktualisierten Richtlinien des IWCLL beurteilt.

Zum Zeitpunkt der primären Auswertung (Ende der Datenerhebung: 08. Mai 2017) war bei 16 % (32/194) der Patienten im Venetoclax- und Rituximab-Arm ein PFS-Ereignis aufgetreten, verglichen mit 58 % (114/195) im Bendamustin- und Rituximab-Arm (HR: 0,17 [95 %-KI: 0,11; 0,25]; $p < 0,0001$, stratifizierter Log-Rank-Test). Die PFS-Ereignisse umfassten 21 Patienten mit Krankheitsprogression und 11 Todesfälle im Venetoclax- und Rituximab-Arm sowie 98 Patienten mit Krankheitsprogression und 16 Todesfälle im Bendamustin- und Rituximab-Arm. Das PFS wurde im Median im Venetoclax- und Rituximab-Arm nicht erreicht und betrug 17,0 Monate (95 %-KI: 15,5; 21,6) im Bendamustin- und Rituximab-Arm.

Die geschätzten PFS-Raten nach 12 bzw. 24 Monaten betragen 93 % (95 %-KI: 89,1;

96,4) bzw. 85 % (95 %-KI: 79,1; 90,6) im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 73 % (95 %-KI: 65,9; 79,1) bzw. 36 % (95 %-KI: 28,5; 44,0) im Bendamustin- und Rituximab-Arm.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für die primäre Auswertung wurden ebenfalls von einer IRC beurteilt und zeigten eine statistisch signifikante Verringerung des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos bei Patienten unter Venetoclax- in Kombination mit Rituximab um 81 % (HR: 0,19 [95 %-KI: 0,13; 0,28]; $p < 0,0001$).

Die vom Prüfarzt beurteilte ORR bei mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelten Patienten betrug 93 % (95 %-KI: 88,8; 96,4), bei einer CR+CRi-Rate von 27 %, einer Rate der nodulären partiellen Remission (nPR) von 3 % und einer PR-Rate von 63 %. Bei mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab behandelten Patienten betrug die ORR 68 % (95 %-KI: 60,6; 74,2), bei einer CR+CRi-Rate von 8 %, einer nPR-Rate von 6 % und einer PR-Rate von 53 %. Die mediane Ansprechdauer (duration of response, DOR) wurde bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 23,8 Monaten nicht erreicht. Die von einer IRC beurteilte ORR bei mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelten Patienten betrug 92 % (95 %-KI: 87,6; 95,6), bei einer CR+CRi-Rate von 8 %, einer nPR-Rate von 2 % und einer PR-Rate von 82 %. Bei mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab be-

handelnden Patienten betrug die von einer IRC beurteilte ORR 72 % (95 %-KI: 65,5; 78,5), bei einer CR+CRi-Rate von 4 %, einer nPR-Rate von 1 % und einer PR-Rate von 68 %. Die Diskrepanz zwischen der vom Prüfarzt und der von der IRC beurteilten CR-Rate war auf den Befund einer residualen Adenopathie anhand der CT-Aufnahmen zurückzuführen. 18 Patienten im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 3 Patienten im Bendamustin- und Rituximab-Arm wiesen MRD-Negativität im Knochenmark und Lymphknoten < 2 cm auf.

Die MRD zum Ende der Kombinationstherapie wurde mittels ASO-PCR und/oder Durchflusszytometrie beurteilt. Die MRD-Negativität wurde als < 1 CLL-Zelle pro 10⁴ Leukozyten definiert. Die Raten der MRD-Negativität im peripheren Blut betragen 62 % (95 %-KI: 55,2; 69,2) im Venetoclax- und Rituximab-Arm, verglichen mit 13 % (95 %-KI: 8,9; 18,9) im Bendamustin- und Rituximab-Arm. Von den Patienten mit Assayergebnissen zur MRD im peripheren Blut waren 72 % (121/167) im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 20 % (26/128) im Bendamustin- und Rituximab-Arm MRD-negativ. Die Raten der MRD-Negativität im Knochenmark betragen 16 % (95 %-KI: 10,7; 21,3) im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 1 % (95 %-KI: 0,1; 3,7) im Bendamustin- und Rituximab-Arm. Von den Patienten mit Assayergebnissen zur MRD im Knochenmark waren 77 % (30/39) im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 7 % (2/30) im Bendamustin- und Rituximab-Arm MRD-negativ.

Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Todesfälle traten bei 8 % (15/194) der mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelten Patienten und bei 14 % (27/195) der mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab behandelten Patienten auf (Hazard-Ratio: 0,48 [95 %-KI: 0,25; 0,90]).

Bis zum Ende der Datenerhebung hatten 12 % (23/194) der Patienten im Venetoclax- und Rituximab-Arm und 43 % (83/195) der Patienten im Bendamustin- und Rituximab-Arm eine neue Leukämiebehandlung begonnen oder waren verstorben (stratifizierte Hazard-Ratio: 0,19 [95 %-KI: 0,12; 0,31]). Die mediane Dauer bis zu einer neuen Leukämiebehandlung oder dem Tod wurde im Venetoclax- und Rituximab-Arm nicht erreicht und betrug 26,4 Monate im Bendamustin- und Rituximab-Arm.

Nachbeobachtung über 59 Monate

Die Wirksamkeit wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten (Ende der Datenerhebung: 08. Mai 2020) beurteilt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der MURANO-Studie nach 59-monatiger Nachbeobachtung sind in Tabelle 11 dargestellt.

Siehe Tabelle 11 oben

Insgesamt haben 130 Patienten im Venetoclax- und Rituximab-Arm eine zweijährige Venetoclax-Behandlung ohne Progression abgeschlossen. Für diese Patienten betrug die geschätzte PFS-Rate 3 Jahre nach der Behandlung 51 % (95 %-KI: 40,2; 61,9).

Tabelle 11: Ergebnisse zur vom Prüfarzt beurteilten Wirksamkeit in MURANO (Nachbeobachtung über 59 Monate)

Endpunkt	Venetoclax + Rituximab (n = 194)	Bendamustin + Rituximab (n = 195)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Median, Monate (95 %-KI)	54 (48,4; 57,0)	17 (15,5; 21,7)
Hazard-Ratio, stratifiziert (95 %-KI)	0,19 (0,15; 0,26)	
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse (%)	32 (16)	64 (33)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,40 (0,26; 0,62)	
Geschätzte Rate nach 60 Monaten, % (95 %-KI)	82 (76,4; 87,8)	62 (54,8; 69,6)
Dauer bis zur nächsten Leukämiebehandlung		
Anzahl Ereignisse (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Median, Monate (95 %-KI)	58 (55,1, n. a.)	24 (20,7; 29,5)
Hazard-Ratio, stratifiziert (95 %-KI)	0,26 (0,20; 0,35)	
MRD-Negativität ^c		
Peripheres Blut am Ende der Behandlung, n (%) ^d	83 (64)	n. z. ^f
Geschätzte PFS-Rate 3 Jahre nach Ende der Behandlung, % (95 %-KI) ^e	61 (47,3; 75,2)	n. z. ^f
Geschätzte OS-Rate 3 Jahre nach Ende der Behandlung, % (95 %-KI) ^e	95 (90,0; 100,0)	n. z. ^f

KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*); n. a. = nicht auswertbar; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); n. z. = nicht zutreffend

^a Im Venetoclax- und Rituximab-Arm handelte es sich bei 87 Ereignissen um eine Krankheitsprogression und bei 14 Ereignissen um Todesfälle, verglichen mit 148 bzw. 19 Ereignissen im Bendamustin- und Rituximab-Arm.

^b Im Venetoclax- und Rituximab-Arm handelte es sich bei 68 Ereignissen um Patienten, die eine neue Leukämiebehandlung begannen, und bei 21 Ereignissen um Todesfälle, verglichen mit 123 bzw. 26 Ereignissen im Bendamustin- und Rituximab-Arm.

^c Die minimale Resterkrankung wurde mittels Polymerasekettenreaktion mit allelspezifischem Oligonukleotid (ASO-PCR) und/oder Durchflusszytometrie beurteilt. Grenzwert für einen Negativstatus war 1 CLL-Zelle pro 10⁴ Leukozyten.

^d Bei Patienten, die die Venetoclax-Behandlung mit Venetoclax ohne Progression abgeschlossen haben (130 Patienten)

^e Bei Patienten, die die Venetoclax-Behandlung ohne Progression abgeschlossen haben und MRD-negativ waren (83 Patienten)

^f Kein Äquivalent zum Abschlussbesuch im Behandlungsarm mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten PFS ist in Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 12 oben

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens ist in Abbildung 3 dargestellt.

Siehe Abbildung 3 auf Seite 12 mittig

Ergebnisse von Untergruppenauswertungen

Der beobachtete Nutzen im Hinblick auf PFS von Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab wurde durchgängig in allen untersuchten Untergruppen beobachtet, einschließlich Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion/*TP53*-Mutation und/oder nicht mutiertem *IgHV* (Abbildung 4).

Siehe Abbildung 4 auf Seite 12 unten

Venetoclax als Monotherapie zur Behandlung von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation – Studie M13-982

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax 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 Venetoclax bis zur Krankheitsprogression 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 Nukleosidanalogon, 38 % mit Rituximab und 94 % mit einem Alkylans (einschließlich 33 % mit Bendamustin) behandelt worden waren. Bei *Baseline* hatten 53 % der Patienten einen oder mehrere Knoten ≥ 5 cm und 51 % eine ALC ≥ 25 × 10⁹/l. 37 % (34/91) der Patienten sprachen auf Fludarabin nicht an, 81 % (30/37) wiesen das unmutierte *IgHV*-Gen auf und 72 % (60/83) hatten eine *TP53*-Mutation. Zum Zeit-

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfer beurteilten PFS (*Intent-to-Treat*-Population) in der MURANO-Studie (Ende der Datenerhebung: 08. Mai 2020) mit einer Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten

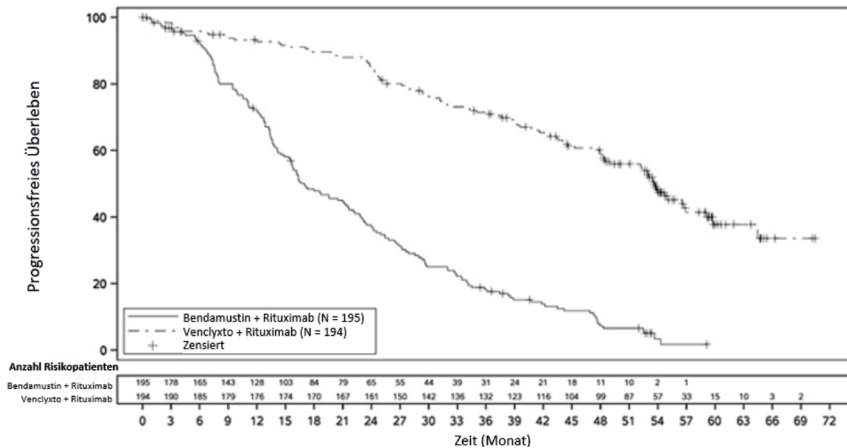


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (*Intent-to-Treat*-Population) in der MURANO-Studie (Ende der Datenerhebung: 08. Mai 2020) mit einer Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten

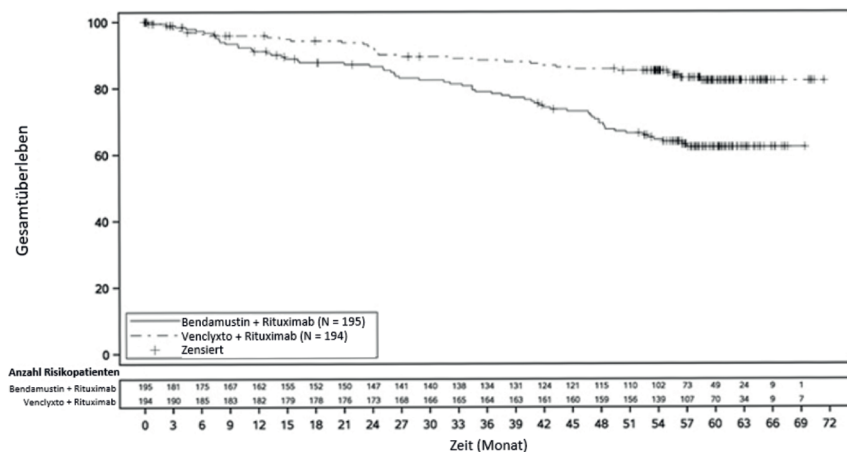
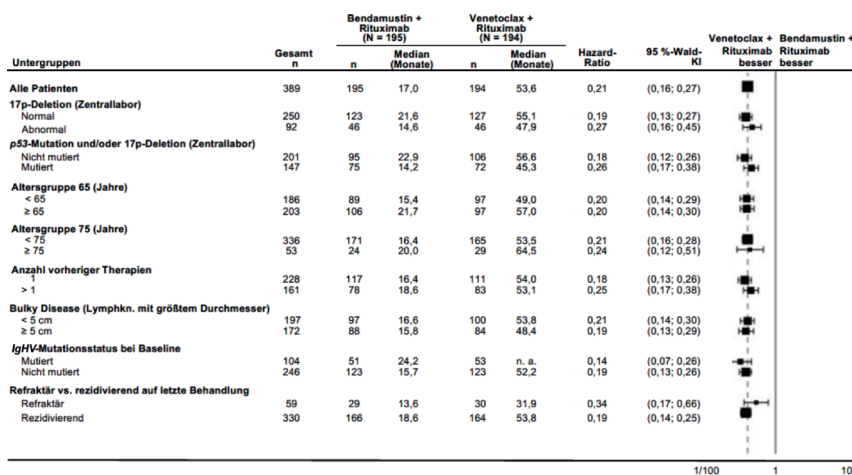


Abbildung 4: Forest-Plot des vom Prüfer beurteilten PFS in Untergruppen aus der MURANO-Studie (Ende der Datenerhebung: 08. Mai 2020) mit einer Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten



Der 17p-Deletionsstatus wurde auf Basis der Ergebnisse des Zentrallabors bestimmt. Die nicht stratifizierte Hazard-Ratio wird auf der X-Achse mit logarithmischer Skala angezeigt. n. a. = nicht auswertbar

punkt der Beurteilung betrug die Behandlungsdauer im Median 12 Monate (Spannweite: 0 bis 22 Monate).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR, beurteilt durch eine IRC auf Basis der vom NCI-WG 2008 aktualisierten Richtlinien des IWCLL. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 12 auf Seite 13 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 Ergebnisse der Wirksamkeitsbeurteilung durch den Prüfer werden für 158 Patienten mit einem späteren Ende der Datenerhebung zum 10. Juni 2016 gezeigt. Die mediane Behandlungsdauer für diese 158 Patienten betrug 17 Monate (Spannweite: 0 bis 34 Monate).

Die minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) wurde mittels Durchflusszytometrie bei 93 von 158 Patienten beurteilt, die unter der Behandlung mit Venetoclax eine CR, eine CRi oder eine PR mit begrenzter Resterkrankung erreichten. Die MRD-Negativität wurde als Ergebnis unter 0,0001 (< 1 CLL-Zellen pro 10⁴ Leukozyten in der Probe) definiert. 27% (42/158) der Patienten waren im peripheren Blut MRD-negativ, darunter 16 Patienten, die im Knochenmark ebenfalls MRD-negativ waren.

Venetoclax als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit CLL, die auf eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht angesprochen haben – Studie M14-032
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax 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 Venetoclax bis zur Krankheitsprogression oder bis eine untragbare Toxizität beobachtet wurde.

Bei Ende der Datenerhebung (26. Juli 2017) waren 127 Patienten aufgenommen und mit Venetoclax behandelt worden. Von diesen Patienten hatten 91 eine Vortherapie mit Ibrutinib (Arm A) und 36 eine Vortherapie mit Idelalisib (Arm B) erhalten. Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre (Spannweite: 28 bis 85 Jahre); 70% waren männlich und 92% weiß. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug im Median 8,3 Jahre (Spannweite: 0,3 bis 18,5 Jahre; n = 96). Folgende Chromosomenaberrationen lagen vor: 11q-Deletion (34%, 43/127), 17p-Deletion (40%, 50/126), TP53-Mutation (38%, 26/68) und unmutiertes IgHV (78%, 72/92). Bei *Baseline* hatten 41% der Patienten einen oder mehrere Lymphknoten ≥ 5 cm und 31% eine ALC ≥ 25 × 10⁹/l. Die mediane Anzahl der onkologischen Vortherapien betrug 4 (Spannweite: 1 bis 15) bei Patienten, die mit Ibrutinib behandelt worden waren, und 3 (Spannweite: 1 bis 11) bei Patienten, die mit Idelalisib behandelt worden waren. Insgesamt hatten 65% der

Patienten zuvor ein Nukleosid-Analogen erhalten, 86 % Rituximab, 39 % andere monoklonale Antikörper und 72 % ein Alkylans (einschließlich 41 % mit Bendamustin). Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die mediane Behandlungsdauer mit Venetoclax 14,3 Monate (Spannweite: 0,1 bis 31,4 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 13 unten

Die Daten zur Wirksamkeit wurden von einer IRC weiter ausgewertet, was eine kombinierte ORR von 70 % ergab (Arm A: 70 %, Arm B: 69 %). Ein Patient (Ibrutinib-Versager) erreichte eine CRi. Die ORR bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation betrug 72 % (33/46) (95 %-KI: 56,5; 84,0) im Arm A und 67 % (8/12) (95 %-KI: 34,9; 90,1) in Arm B. Bei Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation betrug die ORR 69 % (31/45) (95 %-KI: 53,4; 81,8) in Arm A und 71 % (17/24) (95 %-KI: 48,9; 87,4) in Arm B.

Die Mediane von OS und DOR wurden bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 14,3 Monaten für Arm A und 14,7 Monaten für Arm B nicht erreicht.

25 % (32/127) der Patienten waren im peripheren Blut MRD-negativ, einschließlich 8 Patienten, die auch im Knochenmark MRD-negativ waren.

Akute myeloische Leukämie

Venetoclax wurde bei Erwachsenen untersucht, die ≥ 75 Jahre alt waren oder Begleiterkrankungen hatten, die eine intensive Induktionstherapie aufgrund mindestens einem der folgenden Kriterien ausschlossen: Performance-Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 2–3 bei Baseline, schwerwiegende kardiale oder pulmonale Begleiterkrankung, mittelschwere Leberfunktionsstörung, Kreatinin-Clearance (CrCl) < 45 ml/min oder andere Begleiterkrankungen.

Venetoclax in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML – Studie M15-656 (VIALE-A)

Bei VIALE-A handelte es sich um eine randomisierte (2:1), doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren.

Patienten in VIALE-A durchliefen die 3-tägige Aufdosierung bis zu einer Enddosis von 400 mg einmal täglich während des ersten 28-Tage-Behandlungszyklus (siehe Abschnitt 4.2) und erhielten danach Venetoclax oral einmal täglich in den folgenden Zyklen. Azacitidin wurde mit 75 mg/m² an Tag 1–7 eines jeden 28-Tage-Zyklus entweder intravenös oder subkutan verabreicht. Während der Aufdosierungsphase erhielten die Patienten eine TLS-Prophyla-

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit vorbehandelter CLL und 17p-Deletion (Studie M13-982)

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

^a Ein Patient wies keine 17p-Deletion auf.

^b Schließt 51 zusätzliche Patienten aus der Expansionskohortenstudie zur Sicherheit ein. KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (*complete remission with incomplete marrow recovery*); DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); nPR = noduläre PR; n. e. = nicht erreicht; n. v. = nicht verfügbar; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression free survival*); PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis zum ersten Ansprechen (*time to first response*).

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Beurteilung des Prüferarztes bei Patienten, die auf eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht angesprochen hatten (Studie M14-032)

Endpunkt	Arm A (Ibrutinib-Versager) (n = 91)	Arm B (Idelalisib-Versager) (n = 36)	Gesamt (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-Monatsschätzung 24-Monatsschätzung	75 (64,7; 83,2) 51 (36,3; 63,9)	80 (63,1; 90,1) 61 (39,6; 77,4)	77 (68,1; 83,4) 54 (41,8; 64,6)
PFS, Monate, Median (95 %-KI)	25 (19,2; n. e.)	n. e. (16,4; n. e.)	25 (19,6; n. e.)
OS, % (95 %-KI) 12-Monatsschätzung	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, Monate, Median (Spannweite)	2,5 (1,6–14,9)	2,5 (1,6–8,1)	2,5 (1,6–14,9)
17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus			
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)
Nein	(n = 31) 69 (53,4; 81,8)	(n = 17) 71 (48,9; 87,4)	(n = 48) 70 (57,3; 80,1)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (*complete remission with incomplete marrow recovery*); nPR = noduläre PR; n. e. = nicht erreicht; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression free survival*); PR = partielle Remission; TTR = Zeit bis zum ersten Ansprechen (*time to first response*).

xe und wurden zur Überwachung stationär aufgenommen. Wenn die Knochenmarkbeurteilung nach dem ersten Behandlungszyklus eine Remission bestätigte, definiert als weniger als 5% Leukämieblasten mit einer Zytopenie vom Grad 4, wurde die Behandlung mit Venetoclax bzw. Placebo bis zu 14 Tage oder so lange unterbrochen, bis die ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ betrug. Bei einer resistenten Erkrankung am Ende von Zyklus 1 wurde nach Zyklus 2 oder 3 sowie entsprechend der klinischen Indikation eine Knochenmarkbeurteilung durchgeführt. Die Behandlung mit Azacitidin wurde nach einer Unterbrechung am selben Tag wie Venetoclax oder Placebo wieder aufgenommen (siehe Abschnitt 4.2). Zur Behandlung hämatologischer Toxizitäten wurde in der klinischen Studie die Azacitidin-Dosis herabgesetzt (siehe Fachinformation zu Azacitidin). Die Patienten setzten die Behandlungszyklen bis zu einer Krankheitsprogression oder einer nicht akzeptablen Toxizität fort.

Insgesamt wurden 431 Patienten randomisiert: 286 in den Behandlungsarm mit Venetoclax + Azacitidin und 145 in den Behandlungsarm mit Placebo + Azacitidin. Die demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale bei Baseline waren im Behandlungsarm mit Venetoclax + Azacitidin und mit Placebo + Azacitidin ähnlich. Das Alter insgesamt betrug im Median 76 Jahre (Spannweite: 49 bis 91 Jahre), 76% waren weiß, 60% waren männlich und bei Baseline lag der ECOG-Performance-Status bei 55% der Patienten bei 0 oder 1, bei 40% der Patienten bei 2 und bei 5% der Patienten bei 3. 75% der Patienten hatten eine *De-novo*-AML und 25% eine sekundäre AML. Bei Baseline hatten 29% der Patienten eine Blastenzahl im Knochenmark von $< 30\%$, 22% der Patienten von $\geq 30\%$ bis $< 50\%$ und 49% von $\geq 50\%$. Ein mittleres oder hohes zytogenetisches Risiko lag bei 63% bzw. 37% der Patienten vor. Folgende Mutationen wurden identifiziert: *TP53*-Mutationen bei 21% (52/249), *IDH1*- und/oder *IDH2*-Mutationen bei 24% (89/372), 9% (34/372) mit *IDH1*, 16% (58/372) mit *IDH2*, 16% (51/314) mit *FLT3* und 18% (44/249) mit *NPM1*.

Die primären Endpunkte zur Wirksamkeit der Studie waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), gemessen ab dem Tag der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, und die zusammengefasste CR-Rate (komplette Remission + komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung der Blutwerte [CR+CRi]). Zum Zeitpunkt der Beurteilung betrug die Nachbeobachtungsdauer im Median 20,5 Monate (Spannweite: 0,1 bis 30,7 Monate).

Venetoclax + Azacitidin zeigte im Vergleich zu Placebo + Azacitidin eine Verringerung des Mortalitätsrisikos um 34% ($p < 0,001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Siehe Tabelle 14 und Abbildung 5

Die wichtigsten sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit sind in Tabelle 15 dargestellt.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 15

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie VIALE-A

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
Gesamtüberleben ^a	(n = 286)	(n = 145)
Anzahl Ereignisse, n (%)	161 (56)	109 (75)
Überleben im Median, Monate (95 %-KI)	14,7 (11,9; 18,7)	9,6 (7,4; 12,7)
Hazard-Ratio ^b (95 %-KI)	0,66 (0,52; 0,85)	
p-Wert ^b	< 0,001	
CR+CRi-Rate ^c	(n = 147)	(n = 79)
n (%) (95 %-KI)	96 (65) (57; 73)	20 (25) (16; 36)
p-Wert ^d	< 0,001	

CR = komplette Remission (*complete remission*), definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, Transfusionsunabhängigkeit (Erythrozyten) und Knochenmark mit $< 5\%$ Blasten. Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen; kein extramedullärer Befall; CRi = komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung der Blutwerte (*complete remission with incomplete blood count recovery*); KI = Konfidenzintervall.

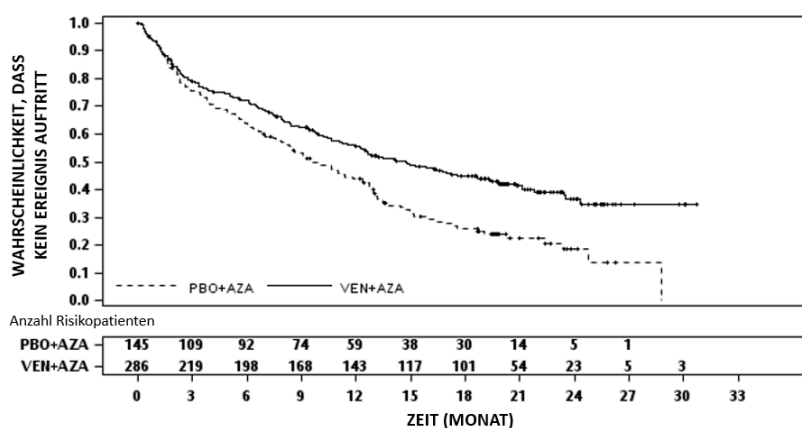
^a Kaplan-Meier-Schätzung bei der zweiten Zwischenauswertung (Ende der Datenerhebung: 04. Januar 2020).

^b Die geschätzte Hazard-Ratio (Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin) basiert auf einem Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko, stratifiziert nach Zytogenetik (mittleres Risiko, hohes Risiko) und Alter (18 bis < 75 , ≥ 75) entsprechend der Zuteilung bei Randomisierung; der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den gleichen Faktoren.

^c Die CR+CRi-Rate stammt aus einer geplanten Zwischenauswertung der ersten 226 randomisierten Patienten, mit einer 6-monatigen Nachbeobachtung bei der ersten Zwischenauswertung (Ende der Datenerhebung: 01. Oktober 2018).

^d Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Alter (18 bis < 75 , ≥ 75) und zytogenetischem Risiko (mittleres Risiko, hohes Risiko) entsprechend der Zuteilung bei Randomisierung.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der VIALE-A



Bei den Patienten mit der *FLT3*-Mutation betrug die CR+CRi-Rate in den Behandlungsarmen mit Venetoclax + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin 72% (21/29; [95 %-KI: 53, 87]) bzw. 36% (8/22; [95 %-KI: 17, 59]) ($p = 0,021$).

Bei den Patienten mit *IDH1/IDH2*-Mutation betrug die CR+CRi-Rate in den Behandlungsarmen mit Venetoclax + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin 75% (46/61; [95 %-KI: 63, 86]) bzw. 11% (3/28; [95 %-KI: 2, 28]) ($p < 0,001$).

Von den Patienten, die bei Baseline von Erythrozytentransfusionen abhängig waren und mit Venetoclax + Azacitidin behandelt

wurden, erreichten 49% (71/144) Transfusionsunabhängigkeit. Von den Patienten, die bei Baseline von Thrombozytentransfusionen abhängig waren und mit Venetoclax + Azacitidin behandelt wurden, erreichten 50% (34/68) Transfusionsunabhängigkeit.

Die Dauer bis zum ersten Ansprechen in Form einer CR oder CRi betrug unter Venetoclax + Azacitidin im Median 1,3 Monate (Spannweite: 0,6 bis 9,9 Monate). Die Dauer bis zum besten Ansprechen in Form einer CR oder CRi betrug im Median 2,3 Monate (Spannweite: 0,6 bis 24,5 Monate).

Siehe Abbildung 6 auf Seite 16 oben

Tabelle 15: Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit in der Studie VIALE-A

Endpunkt	Venetoclox + Azacitidin n = 286	Placebo + Azacitidin n = 145
CR-Rate		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(95 %-KI)	(31; 43)	(12; 25)
p-Wert ^a	< 0,001	
DOR im Median ^b , Monate	17,5	13,3
(95 %-KI)	(15,3; -)	(8,5; 17,6)
CR+CRi-Rate		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(95 %-KI)	(61; 72)	(21; 36)
DOR im Median ^b , Monate	17,5	13,4
(95 %-KI)	(13,6; -)	(5,8; 15,5)
CR+CRi-Rate bei Einleitung von Zyklus 2		
n (%)	124 (43)	11 (8)
(95 %-KI)	(38; 49)	(4; 13)
p-Wert ^a	< 0,001	
Rate der Transfusionsunabhängigkeit, Thrombozyten		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(95 %-KI)	(63; 74)	(41; 58)
p-Wert ^a	< 0,001	
Rate der Transfusionsunabhängigkeit, Erythrozyten		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(95 %-KI)	(54; 66)	(27; 44)
p-Wert ^a	< 0,001	
CR+CRi: MRD-Ansprechrates ^d		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(95 %-KI)	(19; 29)	(4; 13)
p-Wert ^a	< 0,001	
Ereignisfreies Überleben (EFS)		
Anzahl Ereignisse, n (%)	191 (67)	122 (84)
EFS im Median ^e , Monate	9,8	7,0
(95 %-KI)	(8,4; 11,8)	(5,6; 9,5)
Hazard-Ratio (95 %-KI) ^c	0,63 (0,50; 0,80)	
p-Wert ^c	< 0,001	

CR = komplette Remission (*complete remission*); CRi = komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung der Blutwerte (*complete remission with incomplete blood count recovery*); DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EFS = ereignisfreies Überleben (*event-free survival*); KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale/messbare Resterkrankung (*minimal/measurable residual disease*); n = Anzahl Responder oder Anzahl der Ereignisse; - = nicht erreicht.

CR (komplette Remission) wurde definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, Transfusionsunabhängigkeit (Erythrozyten) und Knochenmark mit $< 5\%$ Blasten. Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen; kein extramedullärer Befall.

Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert als ein Zeitraum von mindestens 56 aufeinanderfolgenden Tagen (≥ 56 Tage) ohne Transfusion nach der ersten Anwendung des Prüfpräparats und bei oder vor der letzten Anwendung des Prüfpräparats + 30 Tage oder vor einem Rezidiv oder einer Krankheitsprogression oder vor Beginn einer Nachfolgebehandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt.

^a Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Alter (18 bis < 75 , ≥ 75) und zytogenetischem Risiko (mittleres Risiko, hohes Risiko) entsprechend der Zuteilung bei Randomisierung.

^b DOR (Dauer des Ansprechens) wurde für CR als die Zeit vom ersten Ansprechen einer CR und für CR+CRi vom ersten Ansprechen einer CR oder CRi bis zum Tag des ersten bestätigten morphologischen Rezidivs, einer bestätigten Krankheitsprogression oder des Todes aufgrund der Krankheitsprogression definiert, je nachdem, was früher eintrat. Die mediane DOR ergibt sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung.

^c Die geschätzte Hazard-Ratio (Venetoclox + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin) basiert auf einem Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko, stratifiziert nach Alter (18 bis < 75 , ≥ 75) und Zytogenetik (mittleres Risiko, hohes Risiko) entsprechend der Zuteilung bei Randomisierung; der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den gleichen Faktoren.

^d Die MRD-Ansprechrates bei CR+CRi wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit CR oder CRi und MRD-Ansprechen $< 10^{-3}$ Blasten im Knochenmark gemäß standardisierter zentraler Multicolor-Durchflusszytometrie.

^e Kaplan-Meier-Schätzung.

Venetoclox in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML – M14-358

Bei der Studie M14-358 handelte es sich um eine nicht randomisierte klinische Phase-I/II-Studie zu Venetoclox in Kombination mit Azacitidin (n = 84) oder Decitabin (n = 31) bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kamen. Die Patienten erhielten Venetoclox mittels einer täglichen Aufdosierung auf eine Enddosis von 400 mg einmal täglich. Die Anwendung von Azacitidin in der Studie M14-358 war vergleichbar mit der in der randomisierten Studie VIALE-A. Decitabin in einer Dosis von 20 mg/m² wurde an Tag 1–5 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 intravenös gegeben.

Die Nachbeobachtungsdauer betrug für Venetoclox + Decitabin im Median 40,4 Monate (Spannweite: 0,7 bis 42,7 Monate).

Das Alter der mit Venetoclox + Decitabin behandelten Patienten betrug im Median 72 Jahre (Spannweite: 65–86 Jahre); 87 % waren weiß, 48 % waren männlich und 87 % hatten einen ECOG-Score von 0 oder 1. Die CR+CRi-Rate lag in Kombination mit Decitabin bei 74 % (95 %-KI: 55, 88).

Ältere Patienten

Von den 194 Patienten mit vorbehandelter CLL, die Venetoclox in Kombination mit Rituximab erhielten, waren 50 % 65 Jahre oder älter.

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

Von den 127 Patienten, die in der Studie M14-032 hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden, waren 58 % 65 Jahre oder älter.

57 % der 352 Patienten, die in 3 offenen Monotherapiestudien hinsichtlich der Sicherheit ausgewertet wurden, waren 65 Jahre oder älter.

Von den 283 Patienten mit neu diagnostizierter AML in der klinischen Studie VIALE-A (Behandlungsarm mit Venetoclox + Azacitidin) waren 96 % ≥ 65 Jahre und 60 % ≥ 75 Jahre alt.

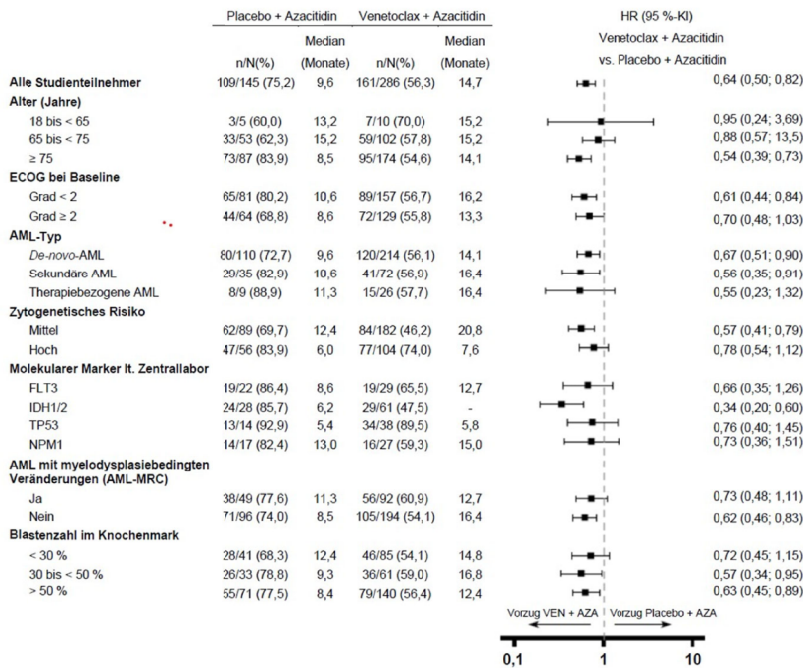
Von den 31 Patienten, die in der klinischen Studie M14-358 mit Venetoclox in Kombination mit Decitabin behandelt wurden, waren 100 % ≥ 65 Jahre und 26 % ≥ 75 Jahre alt.

Es wurden in den Kombinations- und Monotherapiestudien keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Sicherheit oder 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).

Abbildung 6: Forest-Plot des Gesamtüberlebens nach Untergruppen in VIALE-A



-- Nicht erreicht.

Für den vorab festgelegten sekundären Endpunkt OS (Gesamtüberleben) in der Untergruppe mit *IDH1/2*-Mutation war $p < 0,0001$ (nicht stratifizierter Log-Rank-Test). Die nicht stratifizierte Hazard-Ratio (HR) wird auf der X-Achse mit logarithmischer Skala angezeigt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Venclyxto eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der AML 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 Venetoclox 5 bis 8 Stunden nach Dosisgabe erreicht. Die AUC von Venetoclox im *Steady State* stieg über den Dosisbereich von 150 bis 800 mg proportional an. Bei fettarmer Ernährung und einmal täglicher Gabe von 400 mg betrug die mittlere (\pm Standardabweichung) C_{max} von Venetoclox im *Steady State* $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ und die AUC_{24} $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Verteilung

Venetoclox 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 ($V_{d,ss}/F$) von Venetoclox lag bei den Patienten zwischen 256 und 321 l .

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 (siehe Abschnitt 4.5). 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 ^{14}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 321 Studienteilnehmer mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 60$ und $< 90 \text{ ml/min}$), 219 Studienteilnehmer mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30$ und $< 60 \text{ ml/min}$), 5 Studienteilnehmer mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 15$ und $< 30 \text{ ml/min}$) und 224 Studienteilnehmer mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) umfasste, ist die Venetoclox-Exposition bei Personen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich derer mit normaler Nierenfunktion. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venetoclox wurden bei Studienteilnehmern mit $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ und bei Dialysepatienten nicht 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 $1,5 \times \text{ULN}$, mittelschwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0 \times \text{ULN}$ und schwere Leberfunktionsstörung als Gesamtbilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$.

In einer dezierten Studie zu Leberfunktionsstörungen waren nach einer Einmaldosis von 50 mg Venetoclox die C_{max} und AUC bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh A; $n = 6$) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B; $n = 6$) vergleichbar mit den Werten bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C; $n = 5$) war die mittlere Venetoclox C_{max} ähnlich der bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion, aber die Venetoclox AUC_{inf} war im Durchschnitt 2,7-fach höher (Spannweite: keine Änderung bis 5-fach höher) als die Venetoclox AUC_{inf} bei Studienteilnehmern

mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Alter, Geschlecht, Gewicht und ethnischer Zugehörigkeit

Auf Basis von populationspharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass Alter, Geschlecht und Gewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Venetoclax haben. Die Exposition ist bei asiatischen Personen um 67 % höher als bei asiatischen Personen. Dieser Unterschied wird als nicht klinisch relevant erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Kanzerogenität/Genotoxizität

Venetoclax und der Hauptmetabolit im Menschen, M27, waren bei oralen Dosen von bis zu 400 mg Venetoclax/kg/Tag und einer Einzeldosis von 250 mg M27/kg/Tag in einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie mit transgenen Mäusen (Tg.rasH2) nicht karzinogen. Die Expositionsgrenzen (AUC) waren, bezogen auf die klinische AUC mit 400 mg/Tag, für Venetoclax ca. 2-fach und für M27 5,8-fach höher.

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

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen zur Fertilität und zur frühen Embryonalentwicklung bei männlichen und weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet. Bei einer Exposition vom 0,5- bis 18-Fachen der AUC beim Menschen bei einer Dosis von 400 mg 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 einer Dosis von 400 mg wurde in Studien zur embryonalen/

fötalen Entwicklung bei Mäusen Venetoclax mit einem vermehrten Postimplantationsverlust und verringertem fötalem Körpergewicht in Zusammenhang gebracht. Der Hauptmetabolit im Menschen, M27, war bei einer Exposition vom ca. 9-fachen der M27-AUC, die beim Menschen bei einer Dosis von 400 mg Venetoclax vorliegt, mit einem Postimplantationsverlust und Resorption verbunden. Bei Kaninchen bewirkte Venetoclax bei einer Exposition vom 0,1-fachen der AUC beim Menschen bei einer Dosis von 400 mg eine maternale, aber keine fötale Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Venclyxto 10 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

Filmüberzug

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

Venclyxto 50 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

Filmüberzug

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

Venclyxto 100 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Copovidon (K 28)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumstearylfumarat
Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii))

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Venclyxto 10 mg Filmtabletten
2 Jahre.

Venclyxto 50 mg Filmtabletten
2 Jahre.

Venclyxto 100 mg Filmtabletten
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Venclyxto 10 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 10 oder 14 Tabletten (in Blisterpäckungen mit je 2 Tabletten) bereitgestellt.

Venclyxto 50 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 5 oder 7 Tabletten (in Blisterpäckungen mit je 1 Tablette) bereitgestellt.

Venclyxto 100 mg Tabletten

Die Filmtabletten werden in Umkartons mit 7 (in Blisterpäckungen mit je 1 Tablette) oder 14 Tabletten (in Blisterpäckungen mit je 2 Tabletten) bereitgestellt, oder als Bündelpackung mit 112 Tabletten (4 × 28 Tabletten (in Blisterpäckungen mit je 4 Tabletten)).

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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Dezember 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

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