

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film  
Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film  
Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax.

### Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax.

### Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

### Venclyxto 10 mg compressa rivestita con film

Compressa giallo pallido di forma rotonda biconvessa di 6 mm di diametro con impresso V su un lato e 10 sull'altro.

### Venclyxto 50 mg compressa rivestita con film

Compressa beige di forma oblunga biconvessa di 14 mm di lunghezza, 8 mm di larghezza con impresso V su un lato e 50 sull'altro.

### Venclyxto 100 mg compressa rivestita con film

Compressa giallo pallido di forma oblunga biconvessa di 17,2 mm di lunghezza, 9,5 mm di larghezza con impresso V su un lato e 100 sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Venclyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.

Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento della CLL:

- in presenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure

- in assenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con venetoclax deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

### Posologia

#### *Schema di titolazione della dose*

La dose iniziale è 20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera di 400 mg, come indicato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema per l'incremento della dose

Settimana	Dose giornaliera di Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Lo schema di titolazione della dose di 5 settimane è progettato per ridurre gradualmente il carico tumorale (citoriduzione) e diminuire il rischio di sindrome da lisi tumorale.

#### *Dose di venetoclax in combinazione con rituximab dopo la titolazione*

La dose raccomandata di venetoclax in combinazione con rituximab è di 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sul regime di combinazione).

Rituximab deve essere somministrato quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni.

Venetoclax deve essere assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab (vedere paragrafo 5.1).

#### *Dose di venetoclax in monoterapia dopo la titolazione*

La dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno. Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.

#### *Prevenzione della sindrome da lisi tumorale (TLS)*

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, ponendo pertanto un rischio di TLS durante la fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la TLS e che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo solo 6–8 ore dalla prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose.

Il rischio di TLS è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità. I pazienti con elevato carico tumorale (es. linfonodi di diametro  $\geq 5$  cm o una conta assoluta dei linfociti [absolute lymphocyte count, ALC] alta  $\geq 25 \times 10^9/l$ ) sono a maggior rischio di TLS dopo l'inizio della terapia con venetoclax. Una riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina [ClCr]  $< 80$  ml/min) aumenta ulteriormente il rischio. Il rischio può diminuire man mano che il carico tumorale si riduce grazie al trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.4).

Prima di avviare la terapia con venetoclax deve essere effettuata una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica (es. esame TAC), per tutti i pazienti. Devono essere valutate le analisi ematochimiche (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) ed eventuali anomalie preesistenti devono essere corrette. Devono essere adottate le misure profilattiche elencate di seguito. Devono essere utilizzate misure più intensive all'aumentare del rischio complessivo.

#### *Idratazione*

I pazienti devono essere adeguatamente idratati durante la fase di titolazione della dose, per ridurre il rischio di TLS. I pazienti devono essere istruiti a bere molta acqua ogni giorno, a partire da 2 giorni prima e durante tutta la fase di titolazione della dose. In particolare, i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5–2,0 l di acqua al giorno 2 giorni prima e nei giorni della somministrazione iniziale, e per ogni successivo incremento della dose. Somministrare fluidi per via endovenosa come indicato in base al rischio complessivo di TLS o ai pazienti che non riescono a mantenere un livello adeguato di idratazione orale.

#### *Agenti anti-iperuricemici*

Devono essere somministrati agenti anti-iperuricemici 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con venetoclax ai pazienti con livelli elevati di acido urico o a rischio di TLS, e tale somministrazione può proseguire durante tutta la fase di titolazione.

#### *Esami di laboratorio*

Pre-dose: Per tutti i pazienti, esaminare le analisi ematochimiche prima della dose iniziale, per valutare la funzione renale e correggere eventuali anomalie preesistenti. Le analisi ematochimiche devono essere riesaminate prima di ogni successivo incremento della dose durante la fase di titolazione.

Post-dose: Nei pazienti a rischio di TLS le analisi ematochimiche devono essere monitorate da 6 a 8 ore e a 24 ore dopo la prima dose di venetoclax. Anomalie degli elettroliti devono essere corrette prontamente. La dose successiva di venetoclax deve essere somministrata solo dopo aver valutato i risultati delle analisi ematochimiche a 24 ore. Lo stesso schema di monitoraggio deve essere seguito all'inizio della dose da 50 mg e, per i pazienti che continuano ad essere a rischio, nei successivi incrementi di dose.

#### *Ricovero*

In base alla valutazione del medico, alcuni pazienti, specialmente quelli a maggior rischio di TLS, possono dover essere ricoverati il giorno della prima dose di venetoclax per una profilassi e un monitoraggio più intensivi nelle prime 24 ore (vedere paragrafo 4.8). Valutare la necessità di ricovero per i successivi incrementi della dose in base alla rivalutazione del rischio.

#### *Modificazioni della dose a causa della sindrome da lisi tumorale*

Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la TLS, la dose di venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24–48 ore dall'ultima dose, il trattamento con venetoclax può essere ripreso alla stessa dose. In caso di eventi di TLS clinica o cambiamenti delle analisi ematochimiche che richiedono più di 48 ore per risolversi, il trattamento deve essere ripreso a una dose ridotta (vedere la Tabella 2). Quando si riprende il trattamento dopo interruzione a causa di TLS, seguire le istruzioni per la prevenzione della TLS (vedere sopra la sezione "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale").

#### *Modificazioni della dose a causa di altre tossicità*

Il trattamento con Venclyxto deve essere sospeso in caso di qualsiasi tossicità non ematologica di grado 3 o 4, neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre oppure tossicità ematologiche di grado 4, ad eccezione della linfopenia. Quando la tossicità si è risolta a grado 1 o al livello basale (recupero), la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo, seguire le linee guida per la riduzione della dose indicate in Tabella 2 quando il trattamento con venetoclax viene ripreso dopo la risoluzione. A discrezione del medico può essere applicata una riduzione maggiore della dose. Per i pazienti che necessitano di riduzioni della dose a valori inferiori a 100 mg per più di 2 settimane, deve essere valutata l'interruzione della terapia con venetoclax.

Tabella 2: Modificazione della dose a causa di TLS e altre tossicità

<b>Dose al momento dell'interruzione del trattamento (mg)</b>	<b>Dose alla ripresa del trattamento (mg<sup>a</sup>)</b>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> La dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.	

Per i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per più di 1 settimana durante le prime 5 settimane della titolazione della dose o per più di 2 settimane dopo aver completato la fase di titolazione della dose, il rischio di TLS deve essere rivalutato per determinare se sia necessario ricominciare il trattamento a una dose ridotta (es. tutti o alcuni livelli della titolazione della dose; vedere Tabella 2).

#### Modifica della dose per l'utilizzo con inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti o moderati del CYP3A, aumenta l'esposizione a venetoclax e può aumentare il rischio di TLS, all'inizio e durante la fase di titolazione della dose, e di altre tossicità (vedere paragrafo 4.5).

#### *Inizio e fase di titolazione*

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori moderati del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione deve essere evitato. Valutare trattamenti alternativi. Se è necessario usare un inibitore moderato del CYP3A, la dose iniziale e le dosi di titolazione di venetoclax devono essere ridotte almeno del 50%. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Dopo il completamento della fase di titolazione*

Per i pazienti che assumono una dose giornaliera stabile di Venclyxto, la dose di venetoclax deve essere ridotta del 50% se usato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A e del 75% se usato in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. Riprendere la dose di venetoclax utilizzata prima di iniziare la terapia con l'inibitore del CYP3A 2–3 giorni dopo l'interruzione dell'assunzione dell'inibitore (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Dosi dimenticate

Se un paziente salta una dose di venetoclax entro 8 ore da quando viene assunta abitualmente, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile lo stesso giorno. Se un paziente salta una dose e sono trascorse più di 8 ore, non deve assumere la dose dimenticata e deve riprendere il normale schema di assunzione il giorno successivo.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione della dose, quel giorno non deve essere assunta una dose aggiuntiva. La dose successiva prescritta deve essere assunta all'ora abituale il giorno seguente.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non sono necessari specifici aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni) (vedere paragrafo 5.1).

### *Compromissione renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (ClCr  $\geq 30$  ml/min e  $< 90$  ml/min) (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con funzione renale ridotta (ClCr  $< 80$  ml/min) possono richiedere una profilassi e un monitoraggio più intensivi per ridurre il rischio di TLS all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere sopra la sezione "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale"). La sicurezza nei pazienti con grave compromissione renale (ClCr  $< 30$  ml/min) o in dialisi non è stata stabilita e la dose raccomandata per questi pazienti non è stata determinata. Venetoclax deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione renale solo se il beneficio supera i rischi e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità a causa del maggior rischio di TLS (vedere paragrafo 4.4).

### *Compromissione epatica*

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza nei pazienti con grave compromissione epatica non è stata stabilita. Non è raccomandato somministrare venetoclax a pazienti con grave compromissione epatica.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Venclxyto sono per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con dell'acqua, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere prese durante un pasto al fine di evitare il rischio di perdita di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite.

Durante la fase di titolazione venetoclax deve essere assunto al mattino, per agevolare il monitoraggio di laboratorio.

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambole devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso concomitante di preparati contenenti erba di S. Giovanni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Sindrome da lisi tumorale

È stata osservata sindrome da lisi tumorale, compresi eventi con esito fatale, durante il trattamento con venetoclax in pazienti con CLL precedentemente trattati con alto carico tumorale.

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, ponendo pertanto un rischio di TLS nella fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la TLS e che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo sole 6–8 ore dalla prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose.

Il rischio di TLS è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità. I pazienti con elevato carico tumorale (es. linfonodi di diametro  $\geq 5$  cm o una ALC alta  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) sono a maggior rischio di TLS dopo l'inizio della terapia con venetoclax. Una riduzione della funzionalità renale (ClCr  $< 80$  ml/min) aumenta ulteriormente il rischio. Valutare il rischio dei pazienti che devono ricevere opportuna profilassi per la TLS, compresa idratazione e anti-iperuricemici. Monitorare le analisi ematochimiche e correggere prontamente eventuali anomalie. Se necessario, la somministrazione deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Devono essere adottate misure più intensive (idratazione endovenosa, monitoraggio frequente, ricovero) all'aumentare del rischio complessivo. Occorre seguire le istruzioni per la "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale" (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di questo medicinale con inibitori potenti o moderati del CYP3A aumenta l'esposizione a venetoclax e può aumentare il rischio di TLS all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Anche gli inibitori di P-gp o di BCRP possono aumentare l'esposizione a venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

### Neutropenia

Nei pazienti trattati con venetoclax nello studio di combinazione con rituximab (GO28667/MURANO) e negli studi in monoterapia (vedere paragrafo 4.8) è stata riportata neutropenia di grado 3 o 4. L'emocromo deve essere monitorato durante tutto il periodo di trattamento. Sono raccomandate interruzioni o riduzioni della dose nei pazienti con grave neutropenia (vedere paragrafo 4.2). Sono state riportate infezioni gravi inclusi casi di sepsi con esito fatale. Valutare misure di supporto, compresi antimicrobici, per eventuali segni di infezione.

### Immunizzazione

La sicurezza e l'efficacia dell'immunizzazione con vaccini vivi attenuati durante o dopo la terapia con venetoclax non sono state studiate. Non devono essere somministrati vaccini vivi durante il trattamento e successivamente, fino al recupero delle cellule B.

### Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di induttori del CYP3A4 può determinare un'esposizione inferiore a venetoclax e conseguentemente un rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di venetoclax (vedere paragrafo 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A.

### Agenti che possono alterare le concentrazioni plasmatiche di venetoclax

#### Inibitori del CYP3A

La co-somministrazione di 400 mg una volta al giorno di chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A, P-gp e BCRP, per 7 giorni in 11 pazienti con NHL precedentemente trattati, ha aumentato la  $C_{max}$  di venetoclax di 2,3 volte e la  $AUC_{\infty}$  di 6,4 volte. La co-somministrazione di 50 mg di ritonavir, un potente inibitore di CYP3A e P-gp, una volta al giorno per 14 giorni in 6 soggetti sani ha aumentato la  $C_{max}$  di venetoclax di 2,4 volte e l' $AUC$  di 7,9 volte. Si prevede che la co-somministrazione di

venetoclax con altri inibitori potenti del CYP3A4 aumenti l'AUC di venetoclax in media da 5,8 a 7,8 volte.

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A (es. itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, ritonavir) all'inizio e durante la fase di titolazione della dose è controindicato a causa del maggior rischio di TLS (vedere paragrafo 4.3).

All'inizio e durante la fase di titolazione della dose, l'uso concomitante di venetoclax con inibitori moderati del CYP3A (es. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, verapamil) deve essere evitato. Devono essere valutati trattamenti alternativi. Se deve essere utilizzato un inibitore moderato del CYP3A, la dose iniziale di venetoclax e le dosi per la fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2) devono essere ridotte almeno del 50%. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni e sintomi di TLS.

Nei pazienti che hanno completato la fase di titolazione e sono in terapia con una dose giornaliera stabile di venetoclax, la dose di venetoclax deve essere ridotta del 50% se usato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A e del 75% se usato in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. La dose di venetoclax utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione dell'inibitore del CYP3A deve essere ripresa 2–3 giorni dopo l'interruzione dell'inibitore (vedere paragrafo 4.2).

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambola devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax, perché contengono inibitori del CYP3A.

#### Inibitori di P-gp e BCRP

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP. La co-somministrazione di una singola dose da 600 mg di rifampicina, un inibitore di P-gp, in 11 soggetti sani ha aumentato la  $C_{max}$  di venetoclax del 106% e l' $AUC_{\infty}$  del 78%. L'uso concomitante di venetoclax con inibitori di P-gp e BCRP all'inizio e durante la fase di titolazione della dose deve essere evitato; se è necessario utilizzare un inibitore di P-gp e BCRP, i pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità (vedere paragrafo 4.4).

#### Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di 600 mg una volta al giorno di rifampicina, un induttore potente del CYP3A, per 13 giorni in 10 soggetti sani ha ridotto la  $C_{max}$  di venetoclax del 42% e l' $AUC_{\infty}$  del 71%. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti del CYP3A (es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina) o induttori moderati del CYP3A (es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitato. Devono essere valutati trattamenti alternativi con induzione inferiore del CYP3A. Preparati contenenti erba di S. Giovanni sono controindicati durante il trattamento con venetoclax, in quanto l'efficacia può risultare ridotta (vedere paragrafo 4.3).

#### Azitromicina

In uno studio di interazione tra farmaci condotto su 12 soggetti sani, la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il primo giorno, seguita da 250 mg di azitromicina una volta al giorno per 4 giorni, ha ridotto la  $C_{max}$  di venetoclax del 25% e l' $AUC_{\infty}$  del 35%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose durante l'uso di breve durata di azitromicina quando co-somministrata con venetoclax.

#### Agenti per la riduzione dell'acidità gastrica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, gli agenti per la riduzione dell'acidità gastrica (es. inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H2, antiacidi) non influiscono sulla biodisponibilità di venetoclax.

### Sequestranti degli acidi biliari

La co-somministrazione dei sequestranti degli acidi biliari con venetoclax non è raccomandata poiché può ridurre l'assorbimento di venetoclax. Se un sequestrante degli acidi biliari deve essere co-somministrato con venetoclax, deve essere seguito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del sequestrante dell'acido biliare per ridurre il rischio di interazione e venetoclax deve essere somministrato almeno 4-6 ore dopo il sequestrante.

### Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da venetoclax

#### Warfarin

In uno studio sulle interazioni tra farmaci su tre volontari sani, la somministrazione di una singola dose da 400 mg di venetoclax con 5 mg di warfarin ha determinato un aumento del 18%–28% della  $C_{max}$  e dell' $AUC_{\infty}$  di R-warfarin e S-warfarin. Dato che venetoclax non è stato misurato allo stato stazionario, si raccomanda di monitorare attentamente il rapporto internazionale normalizzato (international normalized ratio, INR) nei pazienti che assumono warfarin.

#### Substrati di P-gp, BCRP e OATP1B1

Venetoclax è un inibitore di P-gp, di BCRP e di OATP1B1 *in vitro*. In uno studio di interazione tra farmaci, la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di venetoclax con 0,5 mg di digossina, un substrato di P-gp, ha determinato un aumento del 35% della  $C_{max}$  ed un aumento del 9% dell' $AUC_{\infty}$  della digossina. La co-somministrazione di substrati di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico (es. digossina, dabigatran, everolimus, sirolimus) con venetoclax deve essere evitata.

Se deve essere utilizzato un substrato di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico, questo deve essere usato con cautela. La somministrazione di un substrato di P-gp o BCRP per via orale, sensibile all'inibizione nel tratto gastrointestinale (ad es. dabigatran etexilato), deve essere separata il più possibile da quella di venetoclax, per minimizzare una potenziale interazione.

Se una statina (substrato di OATP) viene usata in concomitanza con venetoclax, si raccomanda un attento monitoraggio della tossicità correlata alla statina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne devono evitare la gravidanza durante l'assunzione di Venclyxto e per almeno 30 giorni dopo la conclusione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con venetoclax e per 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se venetoclax possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne che fanno uso di contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera.

### Gravidanza

In base a studi di tossicità embrio-fetale sugli animali (vedere paragrafo 5.3), venetoclax può danneggiare il feto se somministrato a donne in gravidanza.

Non sono disponibili dati adeguati e ben controllati sull'uso di venetoclax in donne in stato di gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Venetoclax non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive di elevata efficacia.

### Allattamento

Non è noto se venetoclax o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Venclyxto.

## Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di venetoclax sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base della tossicità testicolare nei cani esposti a dosi clinicamente rilevanti, il trattamento con venetoclax può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, può essere considerata la necessità di una consulenza sulla conservazione dello sperma per alcuni pazienti di sesso maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Venclyxto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti trattati con venetoclax è stato riportato affaticamento, che deve essere tenuto in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo complessivo di sicurezza di Venclyxto si basa su dati aggregati di 490 pazienti con CLL trattati negli studi clinici con venetoclax in combinazione con rituximab o in monoterapia. Le analisi sulla sicurezza hanno incluso pazienti da uno studio di fase 3 (MURANO), due studi di fase 2 (M13-982 e M14-032), e uno studio di fase 1 (M12-175). Il MURANO è stato uno studio randomizzato, controllato, in cui 194 pazienti con CLL precedentemente trattati avevano ricevuto venetoclax in combinazione con rituximab. Negli studi di fase 1 e di fase 2, 296 pazienti con CLL precedentemente trattati, di cui 188 con delezione 17p e 92 pazienti che avevano fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, sono stati trattati con venetoclax in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 20\%$ ) di qualsiasi grado nei pazienti trattati con venetoclax nello studio di combinazione con rituximab sono state neutropenia, diarrea e infezione delle vie respiratorie superiori. Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse più comuni sono state neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili, diarrea, nausea, anemia, affaticamento e infezione delle vie respiratorie superiori.

Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ( $\geq 2\%$ ) nei pazienti che assumevano venetoclax in associazione con rituximab o come monoterapia sono state polmonite, neutropenia febbrile e TLS.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse riportate con Venclyxto sono riepilogate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Reazioni avverse al medicinale riportate nei pazienti con CLL trattati con venetoclax

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi) <sup>a</sup>	Reazioni avverse	Grado $\geq 3^a$
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori	
	Comune	Sepsi Polmonite Infezione delle vie urinarie	Sepsi Polmonite Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie respiratorie superiori
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Neutropenia Anemia	Neutropenia Anemia
	Comune	Neutropenia febbrile Linfopenia	Neutropenia febbrile Linfopenia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Iperfosfatemia	
	Comune	Sindrome da lisi tumorale Iperpotassiemia Iperuricemia Ipocalcemia	Sindrome da lisi tumorale Iperpotassiemia Iperfosfatemia Ipocalcemia
	Non comune		Iperuricemia
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Diarrea Vomito Nausea Stipsi	
	Comune		Diarrea Vomito Nausea
	Non comune		Stipsi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Affaticamento	
	Comune		Affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	Aumento della creatinina ematica	
	Non comune		Aumento della creatinina ematica

<sup>a</sup> E' stata riportata solo la frequenza massima osservata negli studi clinici (sulla base degli studi MURANO, M13-982, M14-032 e M12-175).

#### Interruzione e riduzione della dose a causa delle reazioni avverse

Le interruzioni legate alle reazioni avverse si sono verificate nel 16% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO. Negli studi in monoterapia con venetoclax, il 9% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa delle reazioni avverse.

Riduzioni del dosaggio dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 15% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO e nel 12% dei pazienti trattati con venetoclax negli studi in monoterapia.

Nello studio MURANO le interruzioni della dose dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 71% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della dose è stata la neutropenia (43%).

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale è un importante rischio identificato quando si inizia la terapia con venetoclax. Negli studi iniziali di fase 1 per la determinazione della dose, che prevedevano una fase di titolazione più breve (2–3 settimane) e una dose iniziale più alta, l'incidenza di TLS è stata del 13% (10/77; 5 TLS di laboratorio; 5 TLS cliniche), compresi 2 eventi fatali e 3 eventi di insufficienza renale acuta, 1 dei quali aveva richiesto dialisi.

Il rischio di TLS è stato ridotto dopo revisione del regime posologico, modifica della profilassi e delle misure di monitoraggio. Negli studi clinici con venetoclax, i pazienti con linfonodi misurabili  $\geq 10$  cm o quelli con ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  e linfonodi misurabili  $\geq 5$  cm sono stati ricoverati per consentire idratazione e monitoraggio più intensivi il primo giorno di somministrazione a 20 mg e 50 mg durante la fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2).

In 122 pazienti con CLL che hanno iniziato con una dose giornaliera di 20 mg, che è stata aumentata nel corso di 5 settimane a una dose giornaliera di 400 mg negli studi M13-982 e M14-032, il tasso di TLS era del 3%. Tutti gli eventi erano TLS di laboratorio (anomalie di laboratorio che soddisfacevano  $\geq 2$  dei seguenti criteri entro 24 ore l'uno dall'altro: potassio  $>6$  mmol/l, acido urico  $>476$   $\mu\text{mol/l}$ , calcio  $<1,75$  mmol/l o fosforo  $>1,5$  mmol/l oppure erano riferiti come eventi di TLS) e si sono verificati in pazienti che avevano uno o più linfonodi  $\geq 5$  cm o ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . In questi pazienti non è stata osservata alcuna TLS con conseguenze cliniche quali insufficienza renale acuta, aritmie cardiache o morte improvvisa e/o convulsioni. Tutti i pazienti avevano ClCr  $\geq 50$  ml/min.

Nello studio in aperto, randomizzato di fase 3 (MURANO), l'incidenza della TLS è stata del 3% (6/194) nei pazienti trattati con venetoclax + rituximab. Dopo che 77/389 pazienti erano stati arruolati nello studio, il protocollo è stato modificato per incorporare la profilassi attuale per la TLS e le misure di monitoraggio descritte nella Posologia (vedere paragrafo 4.2). Tutti gli eventi di TLS si sono verificati durante la fase di titolazione della dose di venetoclax e si sono risolti entro due giorni. Tutti e sei i pazienti hanno completato la titolazione della dose e hanno raggiunto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax. Non è stata osservata TLS clinica nei pazienti che seguivano il programma attuale di titolazione della dose a 5 settimane, la profilassi per la TLS e le misure di monitoraggio (vedere paragrafo 4.2). Le anomalie di laboratorio rilevanti per la TLS con tassi di grado  $\geq 3$  sono state iperpotassiemia 1%, iperfosfatemia 1% e iperuricemia 1%.

### Neutropenia

La neutropenia è un rischio identificato con il trattamento con Venclyxto. Nello studio MURANO, la neutropenia è stata riportata nel 61% (tutti i gradi) dei pazienti trattati nel braccio venetoclax + rituximab. Il quarantatré per cento dei pazienti trattati con venetoclax + rituximab ha manifestato interruzione della dose e il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento con venetoclax a causa della neutropenia. La neutropenia di grado 3 è stata riportata nel 32% dei pazienti e la neutropenia di grado 4 nel 26% dei pazienti. La durata mediana della neutropenia di grado 3 o 4 è stata di 8 giorni (intervallo: 1-712 giorni). Con il trattamento con venetoclax + rituximab, è stata riportata neutropenia febbrile nel 4% dei pazienti, infezioni di grado  $\geq 3$  nel 18% e infezioni gravi nel 21% dei pazienti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico per venetoclax. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente monitorati e ricevere un opportuno trattamento di supporto. Durante la fase di titolazione della dose, il trattamento deve essere interrotto e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di TLS (febbre, brividi, nausea, vomito, confusione, respiro affannoso, convulsioni, battito cardiaco irregolare, urina scura o torbida, stanchezza insolita, dolore muscolare o articolare,

dolore e distensione addominale) assieme ad altre tossicità (vedere paragrafo 4.2). In base all'ampio volume di distribuzione di venetoclax e al suo esteso legame alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di venetoclax.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX52

#### Meccanismo d'azione

Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica. È stata dimostrata una sovraespressione di BCL-2 nelle cellule di CLL, dove media la sopravvivenza delle cellule tumorali ed è stata associata a resistenza ai chemioterapici. Venetoclax si lega direttamente al dominio di legame BH3 di BCL-2, rimuove il legame di proteine pro-apoptotiche (come BIM) che contengono motivi BH3, determinando permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), attivazione della caspasi e morte cellulare programmata. In studi non clinici venetoclax ha dimostrato attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2.

#### Effetti farmacodinamici

##### Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto sull'intervallo QTc delle dosi multiple di venetoclax fino a 1.200 mg una volta al giorno è stato valutato in uno studio in aperto, a braccio singolo su 176 pazienti. Venetoclax non ha avuto effetto sull'intervallo QTc e non sono emerse correlazioni tra l'esposizione a venetoclax e modificazioni dell'intervallo QTc.

#### Efficacia e sicurezza clinica

*Venetoclax in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti con CLL che hanno ricevuto almeno una terapia precedente - studio GO28667 (MURANO)*

Uno studio di fase 3, randomizzato (1: 1), multicentrico, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Venclyxto + rituximab rispetto a BR in pazienti con CLL precedentemente trattati. I pazienti nel braccio Venclyxto + rituximab hanno completato lo schema di titolazione della dose di Venclyxto di 5 settimane e poi hanno ricevuto 400 mg una volta al giorno per 24 mesi dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab, in assenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rituximab è stato iniziato dopo il programma di titolazione della dose di 5 settimane a 375 mg/m<sup>2</sup> per il Ciclo 1 e 500 mg/m<sup>2</sup> per i Cicli 2-6. Ogni Ciclo era di 28 giorni. I pazienti randomizzati a BR hanno ricevuto bendamustina a 70 mg/m<sup>2</sup> nei Giorni 1 e 2 per 6 cicli e rituximab come descritto sopra.

L'età mediana era di 65 anni (intervallo: da 22 a 85); il 74% era di sesso maschile e il 97% era di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,7 anni (intervallo: da 0,3 a 29,5). Le precedenti linee mediane di terapia erano 1 (intervallo: da 1 a 5); e includevano agenti alchilanti (94%), anticorpi anti-CD20 (77%), inibitori della via del recettore delle cellule B (2%) e analoghi purinici precedenti (81%, incluso il 55% di FCR). Al basale, il 46,6% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 67,6% aveva ALC ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l. Una delezione 17p è stata rilevata nel 26,9% dei pazienti, mutazioni TP53 nel 26,3%, delezione 11q nel 36,5% e gene IgVH non mutato nel 68,3%. Il tempo di follow-up mediano per l'analisi primaria era di 23,8 mesi (intervallo: da 0,0 a 37,4 mesi).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata valutata dagli investigatori utilizzando le linee guida aggiornate del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) del 2008 dell'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL).

I risultati di efficacia per la PFS al momento dell'analisi preliminare primaria pre-specificata (data di cut-off 8 Maggio 2017) sono riportati nella Tabella 4.

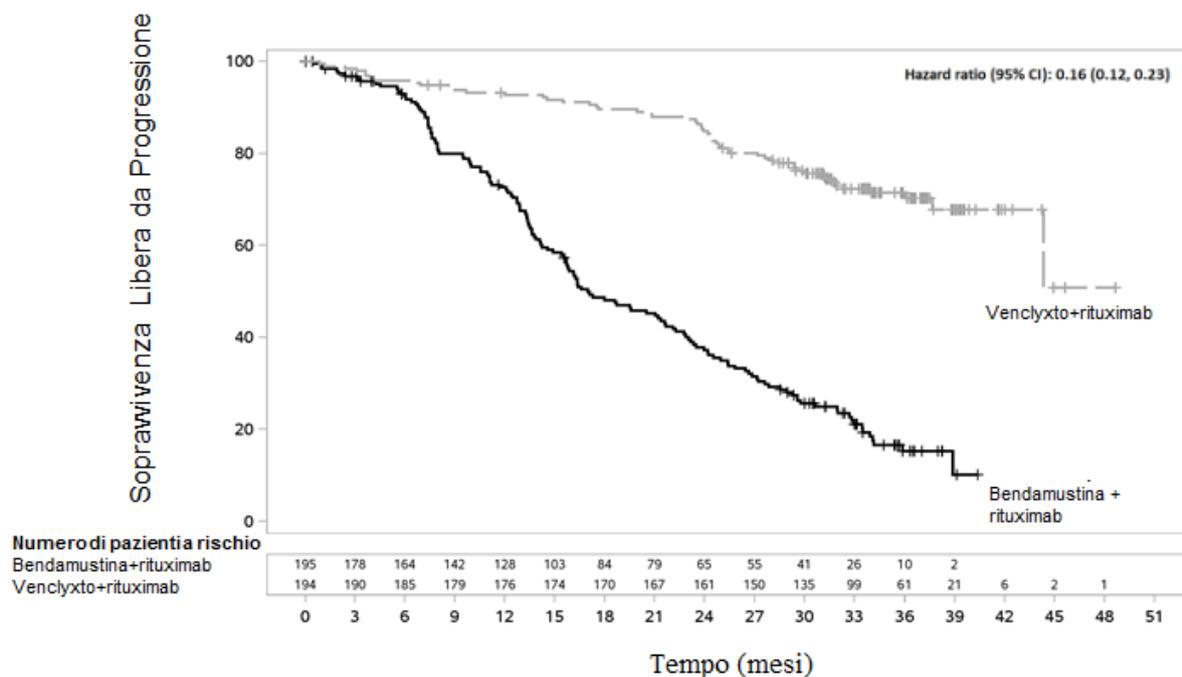
Tabella 4: Sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nel MURANO in pazienti con CLL precedentemente trattati

	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Numero di eventi (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progressione di malattia	21	98
Eventi mortali	11	16
Mediana, mesi (CI 95%)	NR	17,0 (15,5; 21,6)
Hazard ratio (CI 95%)	0.17 (0,11; 0,25)	
P-value <sup>a</sup>	<0.0001	
Stima della PFS a 12 mesi (CI 95%)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
Stima della PFS a 24 mesi (CI 95%)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)
CI = intervallo di confidenza; NR = non raggiunto <sup>a</sup> P-value stratificato.		

Ad un'analisi di efficacia aggiornata con tutti i pazienti che hanno completato il trattamento (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018 e follow-up mediano 36 mesi) la stima della PFS a 36 mesi nel braccio venetoclax + rituximab era del 71,4% [CI 95%: 64,8; 78,1] e nel braccio bendamustina + rituximab era del 15,2% [CI 95%: 9,1; 21]. Le curve di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore dall'analisi di efficacia aggiornata sono mostrate nella Figura 1.

Complessivamente, 130 pazienti nel braccio venetoclax + rituximab hanno completato 2 anni di trattamento con venetoclax senza progressione. Dei 130 pazienti, 92 pazienti hanno completato la visita di follow up post-trattamento a 6 mesi. Il tasso stimato di PFS a 6 mesi dopo il trattamento è stato del 92%.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (popolazione intent-to-treat) nel MURANO (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018)



I risultati di efficacia dell'analisi primaria pre-specificata (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018) sono stati valutati anche da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC - Independent Review Committee) ed hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'81% del rischio di progressione o morte per i pazienti trattati con venetoclax + rituximab (hazard ratio: 0,19 [CI 95%: 0,13; 0,28];  $P < 0,0001$ ). Ulteriori risultati di efficacia per l'analisi primaria pre-specificata sono mostrati nella Tabella 5, nella Figura 2 e nella Figura 3.

Tabella 5. Risultati di efficacia aggiuntivi nel MURANO

Endpoint	Valutati dallo Sperimentatore		Valutati dall'IRC	
	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
<b>Tasso di Risposta</b>				
ORR, % (CI 95%)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	8,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5 <sup>a</sup>	68,2 <sup>a</sup>
<b>Tasso di negatività della MRD al termine del trattamento di combinazione<sup>b</sup></b>				
Sangue periferico, % (CI 95%) <sup>c</sup>	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	ND	ND

Midollo osseo, % (CI 95%) <sup>d</sup>	15,5(10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	ND	ND
Sopravvivenza Globale <sup>e</sup>				
Numero di eventi (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Hazard ratio (CI 95%)	0,48 (0,25; 0,90)			
Tempo alla linea di terapia antileucemica successiva				
Numero di eventi (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	ND	ND
Mediana, mesi (CI 95%)	NR	26,4	ND	ND
Hazard ratio	0,19 (0,12; 0,31)		ND	

CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; IRC = Independent Review Committee (comitato di revisione indipendente); MRD = malattia minima residua; nPR = remissione parziale nodulare; ND = non disponibile; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta globale (CR + CRi + nPR + PR); PR = remissione parziale.

<sup>a</sup>La discrepanza tra il tasso di CR valutato dall'IRC e quello valutato dallo Sperimentatore è dovuta all'interpretazione delle adenopatie residue nelle scansioni della TAC. Diciotto pazienti nel braccio venetoclax + rituximab e 3 pazienti nel braccio bendamustina + rituximab avevano midollo osseo negativo e linfonodi <2 cm.

<sup>b</sup>La malattia minima residua è stata valutata utilizzando la reazione a catena della polimerasi oligonucleotide allele-specifica (ASO-PCR) e/o la citofluorimetria. Il cut-off per uno stato negativo era una cellula di CLL per 10<sup>4</sup> leucociti.

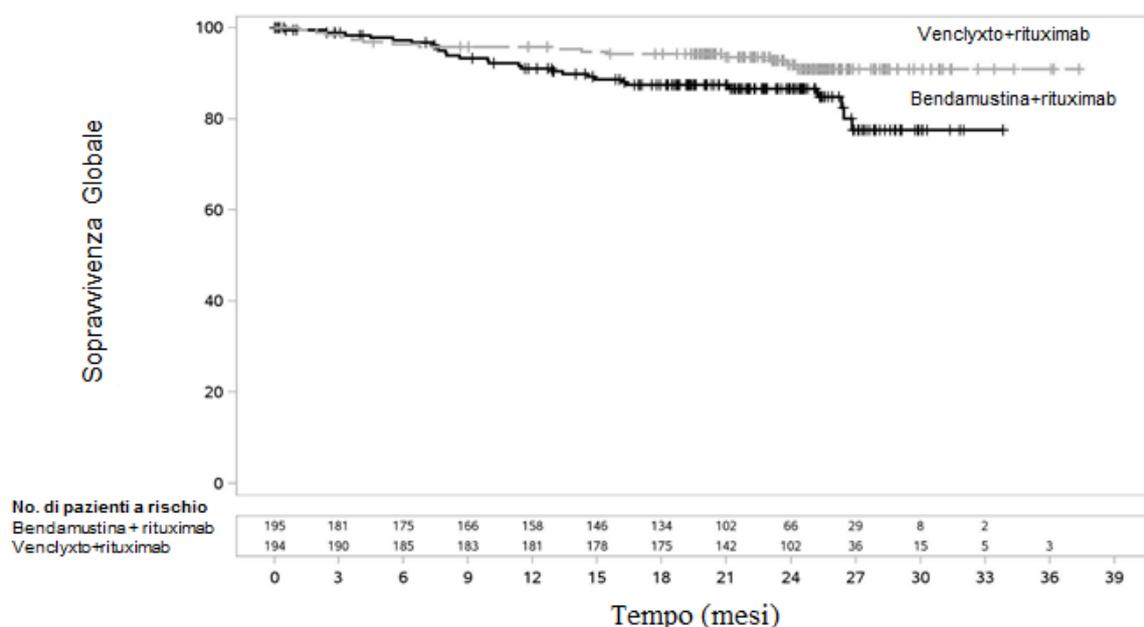
<sup>c</sup>Di quelli con i risultati del dosaggio della MRD nel sangue periferico disponibili, il 72,5% (121/167) nel braccio venetoclax + rituximab e il 20% (26/128) nel braccio bendamustina + rituximab avevano MRD negativa.

<sup>d</sup>Di quelli con i risultati del dosaggio della MRD nel midollo osseo disponibili, il 76,9% (30/39) nel braccio venetoclax + rituximab e il 6,7% (2/30) nel braccio bendamustina + rituximab avevano MRD negativa.

<sup>e</sup>I dati di sopravvivenza globale non sono ancora maturi.

La DOR (durata della risposta) mediana non è stata raggiunta con un follow-up mediano di circa 23,8 mesi.

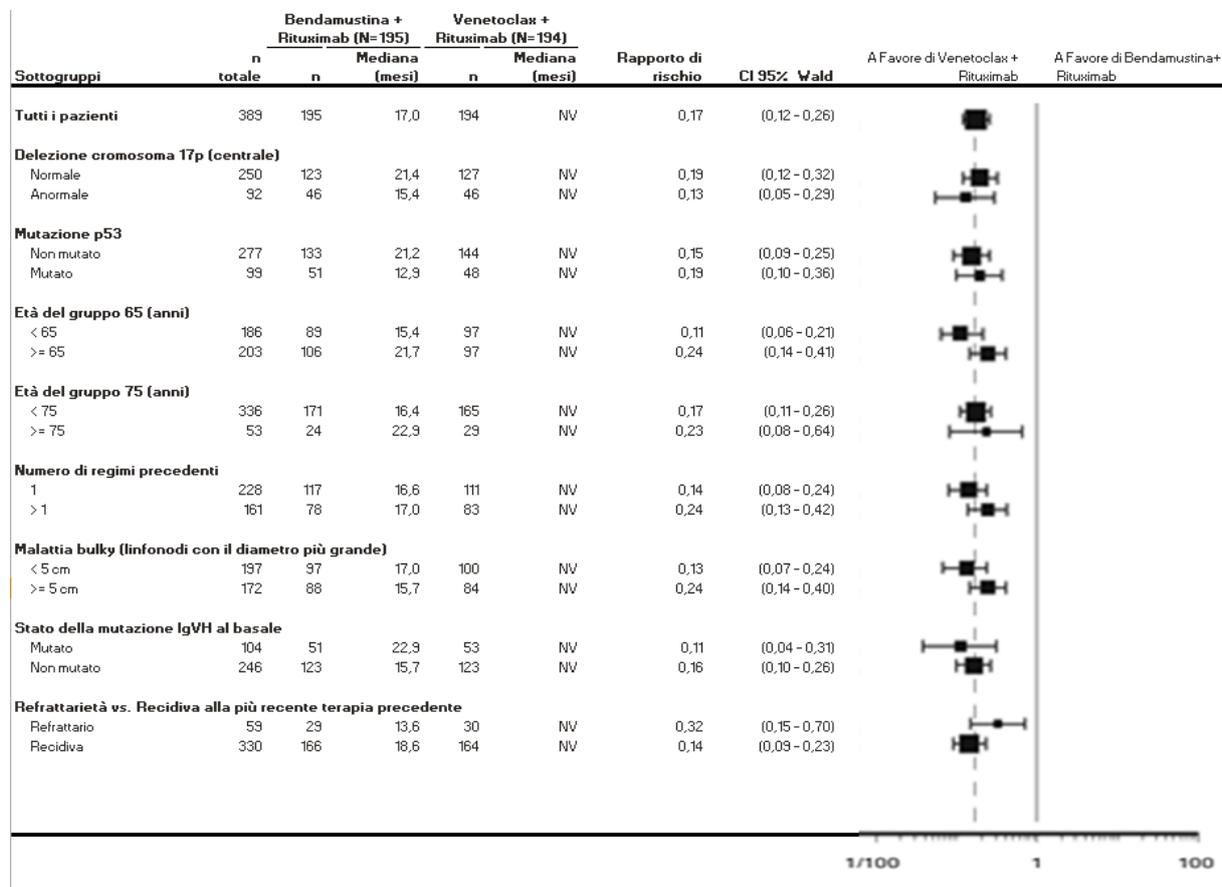
Figura 2: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (popolazione *intent-to-treat*) nel MURANO



### Risultati delle analisi dei sottogruppi

Il beneficio osservato per la PFS di venetoclax + rituximab rispetto a bendamustina + rituximab è stato osservato in modo coerente in tutti i sottogruppi di pazienti valutati, inclusa l'età (<65, ≥ 65 anni e <75, ≥ 75 anni), precedenti linee di terapia (1, > 1), malattia bulky (<5 cm, ≥ 5 cm), delezione 17p, delezione 11q, mutazione *TP53*, mutazione *IgVH* e refrattarietà rispetto a recidiva alla terapia più recente (Figura 3).

Figura 3. Forest plot della PFS valutata dallo Sperimentatore nei Sottogruppi dal MURANO



Lo stato della delezione 17p è stato determinato in base ai risultati dei test di laboratorio centrali.

L'hazard ratio non stratificato viene visualizzato sull'asse X con scala logaritmica.

NV = non valutabile.

### Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con CLL che presentano la delezione 17p o la mutazione *TP53* – studio M13-982

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax in 107 pazienti con CLL con delezione 17p precedentemente trattati, sono state valutate in uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto (M13-982). I pazienti hanno seguito uno schema di titolazione della dose di 4–5 settimane partendo da 20 mg e aumentando a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine a 400 mg una volta al giorno. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 37–85 anni); il 65% dei pazienti era di sesso maschile e il 97% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,8 anni (intervallo: 0,1–32 anni; N=106). Il numero mediano di precedenti trattamenti anti-CLL era 2 (intervallo: 1–10 trattamenti); il 49,5% con un precedente analogo nucleosidico, il 38% con precedente rituximab e il 94% con un precedente alchilante (compreso il 33% con precedente bendamustina). Al basale, il 53% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥5 cm e il 51% aveva ALC ≥25 x 10<sup>9</sup>/L. Tra i pazienti, il 37% (34/91) era refrattario alla fludarabina, l'81% (30/37) aveva il gene *IgVH* non mutato e il 72% (60/83) aveva una mutazione di *TP53*. La durata mediana del trattamento al momento della valutazione era di 12 mesi (intervallo: 0–22 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessiva (overall response rate, ORR) valutato da un comitato di revisione indipendente (Independent Review Committee, IRC) usando le linee guida NCI-WG aggiornate del 2008 dell'IWCLL. I risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 6.

I dati sull'efficacia sono stati presentati per 107 pazienti con data di cut-off 30 Aprile 2015. Altri 51 pazienti sono stati arruolati in una coorte di espansione per valutare la sicurezza. L'efficacia valutata dallo sperimentatore è stata presentata per 158 pazienti con una data di cut-off successiva, 10 Giugno 2016. La durata mediana del trattamento per i 158 pazienti è stata di 17 mesi (intervallo: da 0 a 34 mesi).

Tabella 6: Risultati di efficacia nei pazienti con CLL con delezione 17p precedentemente trattati (Studio M13-982)

Endpoint	Valutazione dell'IRC (N=107) <sup>a</sup>	Valutazione dello sperimentatore (N=158) <sup>b</sup>
Data di cut-off dei dati	30 Aprile 2015	10 Giugno 2016
ORR, % (CI 95%)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, mesi, mediana (CI 95%)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (CI 95%) Stima a 12 mesi Stima a 24 mesi	72 (61,8; 79,8) ND	77 (69,1; 82,6) 52 (43; 61)
PFS, mesi, mediana (CI 95%)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
<sup>a</sup> Un paziente non presentava la delezione 17p. <sup>b</sup> Include 51 pazienti aggiuntivi della coorte di espansione di sicurezza. CI = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; DOR = durata della risposta; IRC = Independent Review Committee (comitato di revisione indipendente); nPR = PR nodulare; ND = non disponibile; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta complessiva; PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.		

La malattia minima residua (minimal residual disease, MRD) è stata valutata usando citometria a flusso in 93 pazienti su 158 che hanno ottenuto remissione completa (CR), remissione completa con recupero incompleto del midollo (CRi) o remissione parziale (PR) con malattia residua limitata con il trattamento con venetoclax. La negatività per MRD era definita come un risultato inferiore a 0,0001 (<1 cellula di CLL per 10<sup>4</sup> leucociti nel campione). Il 27% dei pazienti (42/158) era MRD-negativo nel sangue periferico, compresi 16 pazienti che erano MRD-negativi anche nel midollo osseo.

*Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con CLL che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B – studio M14-032*

L'efficacia e la sicurezza di venetoclax in pazienti con CLL che erano stati precedentemente trattati ed avevano fallito la terapia con ibrutinib o idelalisib sono state valutate in uno studio di fase 2, in aperto, multicentrico, non randomizzato (M14-032). I pazienti hanno assunto venetoclax secondo uno schema raccomandato di titolazione della dose. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Al momento del cut-off dei dati, erano stati arruolati e trattati con venetoclax 64 pazienti. Di questi pazienti, 43 avevano ricevuto precedentemente ibrutinib (Braccio A) e 21 avevano ricevuto precedentemente idelalisib (Braccio B). Tra i pazienti, il 93% (39/42) nel Braccio A aveva avuto una recidiva o era stato refrattario a ibrutinib e il 67% (14/21) nel Braccio B aveva avuto una recidiva o era stato refrattario a idelalisib. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 48–85 anni); il 75% era di sesso maschile e il 92% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 8,7 anni (intervallo: 0,3–18,5 anni; N=48). Le aberrazioni cromosomiche erano delezione 11q (30%, 19/62), delezione 17p (36%, 23/61), mutazione di TP53 (26%, 16/61) e IgVH non mutata (86%, 36/42). Al basale, il 41% dei

pazienti aveva uno o più linfonodi  $\geq 5$  cm e il 37,5% aveva ALC  $\geq 25 \times 10^9/L$ . Il numero mediano di precedenti trattamenti oncologici era 4 (intervallo: 1–12) nei pazienti trattati con ibrutinib e 3 (intervallo: 1–11) nei pazienti trattati con idelalisib. Complessivamente il 69% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente un analogo nucleosidico, l'88% rituximab, il 31% altri anticorpi monoclonali e l'86% un agente alchilante (inclusi 42% bendamustina). Al momento della valutazione, la durata mediana del trattamento con venetoclax era di 11,7 mesi (intervallo: 0,1-17,9 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era la ORR in base alle linee guida NCI-WG aggiornate dell'IWCLL. Valutazioni della risposta sono state condotte dopo 8 settimane, 24 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella 7: Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore nei pazienti che avevano fallito il trattamento con un inibitore della via del recettore delle cellule B (Studio M14-032)

	Braccio A (fallimenti di ibrutinib) (N=43)	Braccio B (fallimenti di idelalisib) (N=21)	Totale (N=64)
ORR, % (CI 95%)	67 (51,5; 80,9)	57 (34; 78,2)	64 (51,1; 75,7)
CR + CRi, %	7	14	9
nPR, %	5	0	3
PR, %	56	43	52
PFS, % (CI 95%)			
Stima a 6 mesi	88 (73,7; 94,9)	90 (66,2; 97,5)	89 (78; 94,5)
Stima a 12 mesi	69 (50,9; 81,8)	84 (57,2; 94,6)	72 (56,6; 82,4)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	1,6 (1,6-11)	1,7 (1,6-8,1)	1,6 (1,6-11)
Stato della delezione 17p/mutazione <i>TP53</i>			
ORR, % (CI 95%)			
Si	(n=21) 62 (38,4; 81,9)	(n=2) 100 (15,8; 100)	–
No	(n=22) 73 (49,8; 89,3)	(n=19) 53 (28,9; 75,6)	–
CI = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; nPR = PR nodulare; ORR = overall response rate (tasso di risposta complessiva); PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.			

I dati di efficacia sono stati ulteriormente valutati da un IRC, con un ORR combinato del 67% (Braccio A: 70%; Braccio B: 62%). Un paziente (fallimento di ibrutinib) ha ottenuto remissione completa con recupero incompleto del midollo. L'ORR per i pazienti con delezione 17p/mutazione *TP53* è stata del 71% (15/21) (CI 95%: 47,8; 88,7) nel Braccio A e del 50% (1/2) (CI 95%: 1,3; 98,7) nel Braccio B. Per i pazienti senza delezione 17p/mutazione *TP53*, l'ORR è stata del 68% (15/22) (CI 95%: 45,1; 86,1) nel Braccio A e del 63% (12/19) (CI 95%: 38,4; 83,7) nel Braccio B.

Non sono state raggiunte la mediana di PFS e la DOR ad un follow-up mediano di circa 12 mesi per il braccio A e 9 mesi per il Braccio B.

Il 25% dei pazienti (16/64) era MRD-negativo nel sangue periferico, incluso 1 paziente che era MRD-negativo anche nel midollo osseo.

#### Pazienti anziani

Dei 194 pazienti con CLL precedentemente trattati che avevano ricevuto venetoclax in associazione con rituximab, il 50% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 107 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M13-982, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Dei 64 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M14-032, il 64% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 296 pazienti valutati per la sicurezza in 3 studi clinici in aperto in monoterapia, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Non sono state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani nello studio in combinazione con venetoclax + rituximab e negli studi in monoterapia.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Venclxyto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella CLL (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazioni orali multiple, la concentrazione plasmatica massima di venetoclax è stata raggiunta 5–8 ore dopo la dose. L'AUC allo stato stazionario di venetoclax è aumentata proporzionalmente nell'intervallo di dose di 150–800 mg. In condizioni di pasto a basso contenuto di grassi, la  $C_{max}$  media allo stato stazionario ( $\pm$  deviazione standard) di venetoclax era di  $2,1 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  e l'AUC<sub>24</sub> era di  $32,8 \pm 16,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  con la dose di 400 mg una volta al giorno.

### Effetti dell'assunzione di cibo

La somministrazione con un pasto a basso contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di circa 3,4 volte e la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di 5,1–5,3 volte rispetto a condizioni di digiuno. Si raccomanda di somministrare venetoclax durante un pasto (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Venetoclax si lega estesamente alle proteine plasmatiche umane, con una frazione non legata nel plasma  $<0,01$  in un intervallo di concentrazione di 1–30  $\mu\text{M}$  (0,87–26  $\mu\text{g/ml}$ ). Il rapporto medio sangue/plasma è di 0,57. Il volume apparente di distribuzione ( $V_{d,ss}/F$ ) di venetoclax stimato nella popolazione varia nell'intervallo 256–321 L nei pazienti.

### Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 del citocromo P450. M27 è stato identificato come un metabolita maggiore nel plasma, con un'attività inibitoria contro BCL-2 almeno 58 volte inferiore rispetto a venetoclax *in vitro*.

### Studi di interazione in vitro

#### *Co-somministrazione con substrati del CYP e UGT*

Studi *in vitro* hanno indicato che venetoclax non è un inibitore né un induttore del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 alle concentrazioni clinicamente rilevanti. Venetoclax è un debole inibitore del CYP2C8, CYP2C9 e UGT1A1 *in vitro*, ma non si prevede provochi una inibizione clinicamente rilevante. Venetoclax non è un inibitore di UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

#### *Co-somministrazione con substrati/inibitori di trasportatori*

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP nonché un inibitore di P-gp e BCRP e un debole inibitore di OATP1B1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Non si prevede che venetoclax inibisca OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K alle concentrazioni clinicamente rilevanti.

## Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di venetoclax stimata nella popolazione è stata di circa 26 ore. Venetoclax presenta un accumulo minimo, con un tasso di accumulo di 1,30–1,44. Dopo una singola somministrazione orale di 200 mg di venetoclax radiomarcato con [<sup>14</sup>C] a soggetti sani, >99,9% della dose è stato recuperato nelle feci e <0,1% della dose è stato escreto nell'urina entro 9 giorni. Venetoclax immutato rappresentava il 20,8% della dose radioattiva somministrata escretata nelle feci. La farmacocinetica di venetoclax non cambia nel tempo.

## Popolazioni speciali

### Compromissione renale

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 219 soggetti con lieve compromissione renale (ClCr ≥60 e <90 ml/min), 86 soggetti con compromissione renale moderata (ClCr ≥30 e <60 ml/min) e 217 soggetti con funzione renale normale (ClCr ≥90 ml/min), le esposizioni a venetoclax in soggetti con compromissione renale lieve o moderata sono simili a quelle dei pazienti con funzione renale normale. La farmacocinetica di venetoclax non è stata studiata in soggetti con grave compromissione renale (ClCr <30 ml/min) o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 74 soggetti con compromissione epatica lieve, 7 soggetti con compromissione epatica moderata e 442 soggetti con funzione epatica normale, le esposizioni a venetoclax sono simili nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e con funzione epatica normale. La compromissione epatica lieve era definita come bilirubina totale normale e aspartato transaminasi (AST) maggiore del limite superiore del valore normale (upper limit of normal, ULN) o bilirubina totale >1,0–1,5 volte ULN, la compromissione epatica moderata come bilirubina totale >1,5–3,0 volte ULN e la compromissione epatica grave come bilirubina totale >3,0 ULN. La farmacocinetica di venetoclax è in fase di studio in soggetti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

## Effetto di età, sesso e peso

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e peso non hanno alcun effetto sulla clearance di venetoclax.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le tossicità osservate negli studi sugli animali con venetoclax includevano riduzioni dose-dipendenti dei linfociti e della massa eritrocitaria. Entrambi gli effetti erano reversibili dopo l'interruzione della somministrazione di venetoclax, con recupero dei linfociti 18 settimane dopo il trattamento. Erano interessate sia le cellule B sia le cellule T, ma le diminuzioni più significative si sono verificate nelle cellule B.

Venetoclax ha inoltre provocato necrosi di singole cellule in vari tessuti, compresi la colecisti e il pancreas esocrino, senza evidenze di distruzione dell'integrità del tessuto o disfunzione d'organo; questi risultati erano di entità da minima a lieve.

Dopo circa 3 mesi di somministrazione quotidiana nei cani, venetoclax ha provocato un progressivo scolorimento bianco del pelo, a causa della perdita del pigmento melanina nei peli.

## Cancerogenicità/Genotossicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con venetoclax.

Venetoclax non era genotossico nel test di mutagenicità batterica, nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* e nel test *in vivo* del micronucleo nel topo. Il metabolita M27 è risultato negativo per genotossicità nei test di mutagenicità batterica e aberrazione cromosomica.

## Tossicità della riproduzione

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli studi sulla fertilità e negli studi sulle fasi precoci dello sviluppo embrionale in topi maschi e femmine. In studi di tossicità generale nei cani, è stata osservata tossicità testicolare (perdita di cellule germinali) ad esposizioni di 0,5–18 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. La reversibilità di questi risultati non è stata dimostrata.

Negli studi dello sviluppo embrio-fetale nei topi, venetoclax è stato associato ad un aumento della perdita post-impianto e a una riduzione del peso corporeo fetale a esposizioni pari a 1,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. Nei conigli venetoclax ha determinato tossicità materna, ma non tossicità fetale a esposizioni pari a 0,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Polisorbato 80 (E433)  
Sodio stearil fumarato  
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

##### Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)  
Polivinil alcool (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)

#### Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Polisorbato 80 (E433)  
Sodio stearil fumarato  
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

##### Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Polivinil alcool (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)

#### Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Polisorbato 80 (E433)

Sodio stearil fumarato  
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

*Film di rivestimento*

Ossido di ferro giallo (E172)  
Polivinil alcool (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film  
2 anni.

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film  
2 anni.

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film  
3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Venclyxto compresse rivestite con film sono fornite in blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE contenenti 1, 2 o 4 compresse rivestite con film.

Venclyxto compresse da 10 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 10 o 14 compresse (in blister da 2 compresse).

Venclyxto compresse da 50 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 5 o 7 compresse (in blister da 1 compressa).

Venclyxto compresse da 100 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 7 compresse (in blister da 1 compressa) o 14 compresse (in blister da 2 compresse); oppure in una confezione multipla contenente 112 compresse (4 x 28 compresse (in blister da 4 compresse)).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 Dicembre 2016  
Data del rinnovo più recente: 6 Settembre 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

## **E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

- La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di venetoclax, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione dello studio clinico M14-032 in cui venetoclax è studiato in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivante dopo trattamento con inibitori della via di trasduzione del segnale del recettore delle cellule B o refrattaria al trattamento con inibitori della via di trasduzione del segnale del recettore delle cellule B.	Marzo 2018

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE (da 5 giorni)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
10 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE (da 7 giorni)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 10 mg compresse  
venetoclax

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CONFEZIONE (da 5 giorni)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

5 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE (da 7 giorni)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 50 mg compresse  
venetoclax

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CONFEZIONE (da 7 giorni)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

#### 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 100 mg compresse  
venetoclax

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE (da 7 giorni)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prendere la dose al **mattino** durante un pasto e con dell'acqua. Bere 1,5–2 litri di acqua al giorno. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxto 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE MULTIPLA (con blue-box)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 112 (4 x 28) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ASTUCCIO - Confezione multipla - (senza blue-box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film  
venetoclax

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto singolarmente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prendere la dose ogni giorno alla stessa ora durante un pasto e con dell'acqua.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. È importante seguire tutte le istruzioni contenute nella sezione "Come prendere" del foglio illustrativo.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1138/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film**  
**Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film**  
**Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film**  
venetoclax

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Venclyxto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Venclyxto
3. Come prendere Venclyxto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Venclyxto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Venclyxto e a cosa serve**

##### **Cos'è Venclyxto**

Venclyxto è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo venetoclax. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "inibitori di BCL-2".

##### **A cosa serve Venclyxto**

Venclyxto è usato per trattare pazienti con leucemia linfatica cronica (CLL) quando la malattia è tornata o non ha risposto ad altri trattamenti.

Venclyxto può essere assunto in associazione con rituximab oppure da solo.

La CLL è un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti e i linfonodi. Nella CLL i linfociti si moltiplicano troppo rapidamente e vivono troppo a lungo, pertanto la quantità di linfociti presente nel sangue è elevata.

##### **Come agisce Venclyxto**

Venclyxto agisce bloccando una proteina nel corpo chiamata "BCL-2". Questa proteina aiuta le cellule cancerose a sopravvivere. Bloccare questa proteina aiuta a uccidere e a ridurre il numero di cellule cancerose, inoltre rallenta il peggioramento della malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Venclyxto**

##### **Non prenda Venclyxto se:**

- è allergico al principio attivo venetoclax o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- sta prendendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito quando inizia il trattamento e mentre la dose viene gradualmente aumentata (di solito nel corso di 5 settimane). Questo perché possono verificarsi effetti gravi e potenzialmente fatali quando Venclyxto viene assunto con questi medicinali:

- itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo o voriconazolo per infezioni fungine
- claritromicina per infezioni batteriche
- ritonavir per infezione da HIV.

Quando la dose di Venclyxto è stata incrementata fino alla dose standard completa, consulti il medico per sapere se può iniziare nuovamente ad assumere questi medicinali.

- sta assumendo un medicinale a base di erbe chiamato erba di S. Giovanni, usato per la depressione. Se ha dubbi, si rivolga a medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Venclyxto.

È importante informare il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo qualsiasi medicinale, compresi i medicinali su prescrizione medica o da banco, le vitamine e gli integratori a base di erbe. Il medico le potrebbe far interrompere l'assunzione di alcuni medicinali quando inizia ad assumere Venclyxto e durante le prime cinque settimane, quando la dose viene aumentata gradualmente fino alla dose standard completa.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Venclyxto se:

- ha problemi renali, perché il rischio di un effetto indesiderato chiamato sindrome da lisi tumorale potrebbe aumentare
- ha problemi al fegato, perché ciò potrebbe aumentare il rischio di effetti indesiderati
- ritiene di avere un'infezione o ha avuto un'infezione di lunga durata o ripetuta
- deve fare una vaccinazione.

Se una delle situazioni descritte sopra la riguarda o se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

### **Sindrome da lisi tumorale**

Alcune persone possono sviluppare livelli insoliti di elettroliti (come potassio e acido urico) nel sangue a causa dalla rapida degradazione delle cellule tumorali durante il trattamento. Questo può provocare modificazioni nella funzione renale, battito cardiaco anomalo o convulsioni, e questa è chiamata sindrome da lisi tumorale (TLS). Il rischio di sindrome da lisi tumorale riguarda le prime 5 settimane di trattamento con Venclyxto.

Il medico, il farmacista o l'infermiere le faranno degli esami del sangue per controllare se sia presente sindrome da lisi tumorale.

Il medico potrebbe inoltre prescrivere dei medicinali per aiutare a prevenire l'accumulo di acido urico nell'organismo prima che inizi il trattamento con Venclyxto.

Beva molta acqua, almeno 1,5-2 litri al giorno, per aiutare a rimuovere dall'organismo i prodotti di degradazione delle cellule tumorali attraverso l'urina, e a ridurre il rischio che si manifesti sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 3).

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se sviluppa uno qualsiasi dei sintomi di sindrome da lisi tumorale elencati nel paragrafo 4.

Se è a rischio di sindrome da lisi tumorale potrebbe essere trattato in ospedale, in modo da ricevere fluidi per via endovenosa se necessario, fare esami del sangue più spesso e controllare eventuali effetti

indesiderati. Ciò consentirà di stabilire se possa continuare a prendere questo medicinale in maniera sicura.

### **Bambini e adolescenti**

Venclyxto non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti, perché non è stato studiato in queste fasce di età.

### **Altri medicinali e Venclyxto**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché possono aumentare o diminuire la quantità di venetoclax nel sangue:

- medicinali per le infezioni fungine – fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo o voriconazolo
- antibiotici per trattare le infezioni batteriche – ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcillina o rifampicina
- medicinali per prevenire le convulsioni o per trattare l'epilessia – carbamazepina, fenitoina
- medicinali per l'infezione da HIV – efavirenz, etravirina, ritonavir
- medicinali per trattare la pressione sanguigna alta o l'angina – diltiazem, verapamil
- medicinali per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue – colestiramina, colestipolo, colesevelam
- un medicinale utilizzato per trattare una condizione polmonare che prende il nome di ipertensione arteriosa polmonare – bosentan
- un medicinale per trattare disturbi del sonno (narcolessia) chiamato modafinil
- un medicinale a base di erbe chiamato erba di S. Giovanni

Il medico potrebbe cambiare la dose di Venclyxto.

Informi il medico se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché Venclyxto potrebbe modificare il loro effetto:

- medicinali che prevengono la coagulazione del sangue, come warfarin, dabigatran
- un medicinale utilizzato per trattare problemi di cuore chiamato digossina
- un medicinale per il cancro chiamato everolimus
- un medicinale utilizzato per prevenire il rigetto di organi chiamato sirolimus
- medicinali per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue, noti come statine

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include i medicinali senza prescrizione medica, i medicinali a base di erbe e gli integratori. Venclyxto infatti può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali. Inoltre alcuni altri medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Venclyxto.

### **Venclyxto con cibi e bevande**

Non consumi prodotti a base di pompelmo, arance amare o carambola durante il trattamento con Venclyxto, ciò include mangiarli, berne il succo o prendere un integratore che potrebbe contenerli. Potrebbero aumentare la quantità di venetoclax nel sangue.

### **Gravidanza**

- Non inizi una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Venclyxto non deve essere usato durante la gravidanza. Non ci sono informazioni sulla sicurezza di venetoclax nelle donne in gravidanza.

### **Contraccezione**

- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante la terapia e per almeno 30 giorni dopo aver preso Venclyxto, per evitare la gravidanza. Se sta usando la pillola o dispositivi contraccettivi ormonali deve usare anche un metodo

contraccettivo di barriera (come i preservativi), perché l'effetto della pillola o dei dispositivi contraccettivi ormonali può essere influenzato da Venclyxto.

- Informi immediatamente il medico se inizia una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale.

### **Allattamento**

Non allatti mentre sta assumendo questo medicinale. Non è noto se il principio attivo di Venclyxto venga escreto nel latte materno.

### **Fertilità**

In base ai risultati negli animali, Venclyxto può provocare infertilità maschile (conta spermatica bassa o assente). Questo può influenzare la capacità di avere figli. Chieda consiglio al medico sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento con Venclyxto.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Potrebbe sentirsi stanco dopo aver preso Venclyxto, questo potrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

## **3. Come prendere Venclyxto**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Quanto medicinale prendere**

Inizierà il trattamento con Venclyxto a una dose bassa per 1 settimana. Il medico aumenterà gradualmente la dose nel corso delle 4 settimane successive fino alla dose standard completa. Per le prime 4 settimane riceverà una nuova confezione ogni settimana.

- la dose iniziale è 20 mg (due compresse da 10 mg) una volta al giorno per 7 giorni.
- la dose sarà aumentata a 50 mg (una compressa da 50 mg) una volta al giorno per 7 giorni.
- la dose sarà aumentata a 100 mg (una compressa da 100 mg) una volta al giorno per 7 giorni.
- la dose sarà aumentata a 200 mg (due compresse da 100 mg) una volta al giorno per 7 giorni.
- la dose sarà aumentata a 400 mg (quattro compresse da 100 mg) una volta al giorno per 7 giorni.
  - Quando prenderà Venclyxto come terapia da solo, rimarrà alla dose di 400 mg al giorno, la dose standard, per tutto il tempo necessario.
  - Quando prenderà Venclyxto come terapia in associazione con rituximab, riceverà la dose di 400 mg al giorno per 24 mesi.

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose nel caso si manifestino effetti indesiderati. Il medico indicherà la dose opportuna.

### **Come prendere Venclyxto**

- Prendere le compresse durante un pasto, all'incirca alla stessa ora ogni giorno
- Deglutire le compresse intere con un bicchiere d'acqua
- Non masticare, frantumare o rompere le compresse
- Durante le prime 5 settimane di trattamento deve prendere le compresse al mattino, per agevolarla ad effettuare le analisi del sangue, se necessario.

Se vomita dopo aver preso Venclyxto, non prenda una dose aggiuntiva quel giorno. Prenda la dose successiva il giorno seguente all'orario abituale. Se ha problemi a prendere questo medicinale, ne parli con il medico.

### **Beva molta acqua**

È molto importante bere molta acqua quando si prende Venclyxto durante le prime 5 settimane di trattamento. Questo aiuterà a rimuovere i prodotti di degradazione delle cellule cancerose dal sangue attraverso l'urina.

Deve iniziare a bere almeno 1,5–2 litri di acqua al giorno due giorni prima di iniziare ad assumere Venclyxto. Può includere anche bevande analcoliche e senza caffeina in questa quantità, ma deve escludere succhi di pompelmo, arance amare o carambola. Deve continuare a bere almeno 1,5–2 litri di acqua il giorno in cui inizia ad assumere Venclyxto. Beva la stessa quantità di acqua (almeno 1,5–2 litri al giorno) due giorni prima dell'aumento della dose e il giorno in cui la dose viene aumentata.

Se il medico ritiene che sia a rischio di sindrome da lisi tumorale, potrà essere trattato in ospedale in modo da ricevere fluidi supplementari, se necessario, fare gli esami del sangue più spesso ed essere controllato per eventuali effetti indesiderati. Tutto ciò serve a stabilire se può continuare a prendere questo medicinale in maniera sicura.

### **Se prende più Venclyxto di quanto deve**

Se prende più Venclyxto di quanto deve, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé le compresse e questo foglio illustrativo.

### **Se dimentica di prendere Venclyxto**

- Se sono trascorse meno di 8 ore dall'orario in cui assume abitualmente la dose, la prenda il prima possibile.
- Se sono trascorse più di 8 ore dall'orario in cui assume abitualmente la dose, non la prenda quel giorno. Riprenda il normale programma di assunzione il giorno successivo.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **Non interrompa l'assunzione di Venclyxto**

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, a meno che non sia il medico a dirle di farlo. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati gravi:

### **Sindrome da lisi tumorale** (comune – può interessare fino a 1 persona su 10)

Interrompa l'assunzione di Venclyxto e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi di sindrome da lisi tumorale:

- febbre o brividi
- sensazione di malessere o malessere (nausea o vomito)
- sensazione di confusione
- sensazione di mancanza di respiro
- battito cardiaco irregolare
- urina scura o torbida
- sensazione di stanchezza insolita
- dolore muscolare o fastidio alle articolazioni
- crisi o convulsioni
- dolore e distensione addominale

### **Bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia)** (molto comune – può interessare più di 1 persona su 10)

Il medico controllerà l'emocromo durante il trattamento con Venclyxto. La bassa conta di globuli bianchi può anche aumentare il rischio di infezioni. Segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o confusione, tosse, dolore o sensazione di bruciore mentre urina. Alcune infezioni possono essere gravi e possono essere fatali. Informi immediatamente il medico se presenta segni di un'infezione mentre assume questo medicinale.

## **Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

### **Molto comuni**

- infezione delle vie respiratorie superiori – segni includono naso che cola, mal di gola o tosse
- diarrea
- sensazione di malessere o malessere (nausea o vomito)
- stitichezza
- sensazione di stanchezza

Le analisi del sangue possono inoltre evidenziare

- un basso numero di globuli rossi
- un livello maggiore di un sale (elettrolita) nell'organismo chiamato fosfato

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- grave infezione del sangue (sepsi)
- polmonite
- infezione delle vie urinarie
- basso numero di globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)

Le analisi del sangue possono inoltre evidenziare:

- aumento del livello di creatinina
- aumento del livello di urea
- aumento del livello di potassio
- diminuzione del livello di calcio
- un basso numero di globuli bianchi chiamati linfociti

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Venclyxto**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad e sul blister dopo EXP.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Venclyxto**

Il principio attivo è venetoclax.

- Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax.
- Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax.
- Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax.

Gli altri componenti sono:

- Nel nucleo della compressa: copovidone (K 28), polisorbato 80 (E433), silice colloidale anidra (E551), calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii)), sodio stearil fumarato.

Nel film di rivestimento:

- Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172), polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).
- Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172), polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b).

### **Descrizione dell'aspetto di Venclyxto e contenuto della confezione**

La compressa rivestita con film da 10 mg di Venclyxto è di colore giallo pallido, rotonda, con un diametro di 6 mm, con impresso V su un lato e 10 sull'altro.

La compressa rivestita con film da 50 mg di Venclyxto è di colore beige, oblunga, con una lunghezza di 14 mm, con impresso V su un lato e 50 sull'altro.

La compressa rivestita con film da 100 mg di Venclyxto è di colore giallo pallido, oblunga, con una lunghezza di 17,2 mm, con impresso V su un lato e 100 sull'altro.

Le compresse di Venclyxto sono fornite in blister confezionati in scatole come riportato di seguito:

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film:

- 10 compresse (5 blister con 2 compresse ciascuno)
- 14 compresse (7 blister con 2 compresse ciascuno)

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film:

- 5 compresse (5 blister con 1 compressa ciascuno)
- 7 compresse (7 blister con 1 compressa ciascuno)

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film:

- 7 compresse (7 blister con 1 compressa ciascuno)
- 14 compresse (7 blister con 2 compresse ciascuno)
- 112 (4x28) compresse (4 scatole contenenti 7 blister con 4 compresse ciascuno)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### **Produttore**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**  
АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

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

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

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

**Eesti**  
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

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

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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

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

**Magyarország**  
AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

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

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

**Norge**  
AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**  
AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom**  
AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

## **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

## **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**Per ascoltare o per richiedere una copia di questo foglio illustrativo in <Braille>, <a caratteri grandi di stampa> o <audio> si prega di rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.**