

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 10 mg, comprimés pelliculés
Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés
Venclyxto 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venclyxto 10 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vénétoclax.

Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vénétoclax.

Venclyxto 100 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé :
Comprimé rond biconvexe de couleur jaune clair de 6 mm de diamètre portant la mention « V » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé :
Comprimé ovale biconvexe de couleur beige de 14 mm de longueur sur 8 mm de largeur portant la mention « V » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre face.

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé :
Comprimé ovale biconvexe de couleur jaune clair de 17,2 mm de longueur sur 9,5 mm de largeur portant la mention « V » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Venclyxto, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1).

Venclyxto en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Venclyxto en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un syndrome de lyse tumorale (SLT). Pour prévenir et réduire le risque de SLT, il convient de suivre les informations présentées dans cette rubrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque, les mesures de prophylaxie, le schéma de titration de dose, la surveillance des valeurs biologiques et les interactions médicamenteuses.

Posologie

Leucémie lymphoïde chronique

Schéma de titration de dose

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LLC

Semaine	Dose quotidienne de vénétoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumorale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de SLT.

Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab

Le vénétoclax doit être administré pendant 12 cycles au total, chacun comptant 28 jours : 6 cycles en association avec l'obinutuzumab, puis 6 cycles de vénétoclax en monothérapie.

Administrer l'obinutuzumab avec une dose de 100 mg le jour 1 du cycle 1, suivie d'une dose de 900 mg qui peut être administrée le jour 1 ou le jour 2. Administrer 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 de chaque cycle suivant de 28 jours, pour un total de 6 cycles.

Commencer le schéma de titration de dose de vénétoclax sur 5 semaines (voir Tableau 1) le jour 22 du cycle 1 et le poursuivre jusqu'au jour 28 du cycle 2.

Une fois que le schéma de titration de dose est achevé, la dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg une fois par jour du jour 1 du cycle 3 d'obinutuzumab jusqu'au dernier jour du cycle 12.

Dose post-titration pour le vénétoclax en association avec le rituximab

La dose recommandée de vénétoclax en association avec le rituximab est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1 pour les détails du schéma d'administration de l'association).

Administrer le rituximab après que le patient ait terminé le schéma de titration de dose et qu'il ait reçu la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax pendant 7 jours.

Le vénétoclax est pris pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab (voir rubrique 5.1).

Dose post-titration pour le vénétoclax en monothérapie

La dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg une fois par jour. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Leucémie aiguë myéloïde

Le schéma posologique recommandé du vénétoclax (incluant le schéma de titration de dose) est indiqué dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LAM

Jour	Dose quotidienne de vénétoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 et au-delà	400 mg

L'azacitidine doit être administrée à raison de 75 mg/m² de surface corporelle (SC) par voie intraveineuse ou sous-cutanée du Jour 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours à partir du Cycle 1 Jour 1.

La décitabine doit être administrée à raison de 20 mg/m² de SC par voie intraveineuse du Jour 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours à partir du Cycle 1 Jour 1.

L'administration du vénétoclax peut être interrompue si nécessaire pour la gestion des toxicités hématologiques et la récupération hématologique (voir Tableau 6).

Vénétoclax en association avec un agent hypométhylant doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. Se référer à la rubrique appropriée ci-dessous pour des détails spécifiques sur la prise en charge selon les indications.

Leucémie lymphoïde chronique

Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines chez tous les patients atteints de LLC, quels que soient le volume tumoral et les autres caractéristiques du patient. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures

suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose. Les facteurs de risque de SLT doivent être évalués pour chaque patient et une prophylaxie par hydratation et agents hypo-uricémiants doit être prévue avant l'administration de la première dose de vénétoclax afin de réduire le risque de SLT.

Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités, en particulier la diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min) et le volume tumoral. La splénomégalie peut accroître globalement le risque de SLT. Le risque peut diminuer au fur et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.4).

Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées.

Le Tableau 3 ci-dessous décrit les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT recommandées lors du traitement par vénétoclax en fonction de la détermination du volume tumoral d'après les données issues des essais cliniques (voir rubrique 4.4). De plus, toutes les comorbidités des patients doivent être considérées afin d'adapter au niveau de risque les mesures de prophylaxie et de surveillance, aussi bien dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire que d'une hospitalisation.

Tableau 3 : Prophylaxie recommandée pour le SLT en fonction du volume tumoral des patients atteints de LLC

Volume tumoral		Prophylaxie		Surveillance des paramètres biochimiques sanguins ^{c,d}
		Hydratation ^a	Agents hypo-uricémiants ^b	Contexte et fréquence des évaluations
Faible	Tous les GL < 5 cm ET NAL < 25 x 10 ⁹ /L	Voie orale (1,5-2 L)	Allopurinol	Ambulatoire <ul style="list-style-type: none"> • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : avant administration, 6 à 8 heures après, 24 heures après • Pour les augmentations posologiques suivantes : avant administration

Moyen	Tout GL de 5 cm à < 10 cm OU NAL $\geq 25 \times 10^9/L$	Voie orale (1,5-2 L) et envisager la voie intraveineuse	Allopurinol	Ambulatoire <ul style="list-style-type: none"> • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : avant administration, 6 à 8 heures après, 24 heures après • Pour les augmentations posologiques suivantes : avant administration • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : envisager l'hospitalisation des patients présentant une ClCr < 80 mL/min ; voir ci-dessous pour la surveillance à l'hôpital
Elevé	Tout GL ≥ 10 cm OU NAL $\geq 25 \times 10^9/L$ ET tout GL ≥ 5 cm	Voie orale (1,5-2 L) et voie intraveineuse (150-200 mL/h selon la tolérance)	Allopurinol ; envisager l'administration de rasburicase en cas de valeur initiale élevée du taux d'acide urique	À l'hôpital <ul style="list-style-type: none"> • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : avant administration, 4, 8, 12 et 24 heures après Ambulatoire <ul style="list-style-type: none"> • Pour les augmentations posologiques suivantes : avant administration, 6 à 8 heures après, 24 heures après

NAL = nombre absolu de lymphocytes ; ClCr = clairance de la créatinine ; GL = ganglion lymphatique.

^a Demander aux patients de boire la quantité d'eau quotidienne indiquée 2 jours avant la phase de titration et pendant toute la durée de celle-ci, en particulier dans les jours précédant la première dose et à chaque augmentation de dose. Hydratation par voie intraveineuse pour les patients qui ne tolèrent pas l'hydratation par voie orale.

^b Commencer l'administration d'allopurinol ou d'inhibiteur de la xanthine oxydase 2 à 3 jours avant le début du traitement par vénétoclax.

^c Évaluer les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine), avec examen des résultats en temps réel.

^d Lors des augmentations de dose suivantes, surveiller les paramètres biochimiques sanguins à 6-8 heures et à 24 heures pour les patients chez lesquels le risque de SLT subsiste.

Modifications posologiques en cas de syndrome de lyse tumorale et d'autres toxicités

Leucémie lymphoïde chronique

En cas de toxicités, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement et/ou de réduire la dose. Voir le Tableau 4 et le Tableau 5 pour les modifications posologiques recommandées en cas de toxicités liées au vénétoclax.

Tableau 4 : Modifications recommandées de la dose de vénétoclax en cas de toxicités^a chez les patients atteints de LLC

Événement	Occurrence	Action
Syndrome de lyse tumorale		
Modifications des paramètres biochimiques sanguins ou symptômes évocateurs d'un SLT	Toute	Reporter la dose du lendemain. En cas de résolution dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose, reprendre le traitement à la même dose.
		En cas de résolution au-delà de 48 heures des modifications des paramètres biochimiques sanguins, reprendre le traitement à une dose réduite (voir Tableau 5).
		Pour tout événement de SLT clinique ^b , reprendre le traitement à une dose réduite après sa résolution (voir Tableau 5).
Toxicités non hématologiques		
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	1 ^{re} occurrence	Interrompre le traitement par vénétoclax. Après retour de la toxicité à un grade 1 ou à la valeur initiale, reprendre le vénétoclax à la même dose. Aucune modification posologique n'est nécessaire.
	2 ^e occurrence et au-delà	Interrompre le traitement par vénétoclax. Après la résolution, suivre les recommandations de réduction de dose fournies dans le Tableau 5 lors de la reprise du traitement par vénétoclax. Une réduction de dose plus importante peut être effectuée selon l'appréciation du médecin.

Toxicités hématologiques		
Neutropénie de grade 3 avec infection ou fièvre ; ou toxicités hématologiques de grade 4 (hors lymphopénie)	1 ^{re} occurrence	Interrompre le traitement par vénétoclax. Pour réduire les risques d'infection associés à la neutropénie, un traitement par facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) peut être administré avec le vénétoclax, si cliniquement indiqué. Après retour de la toxicité à un grade 1 ou à la valeur initiale, le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose.
	2 ^e occurrence et au-delà	Interrompre le traitement par vénétoclax. Si cliniquement indiqué, envisager le recours à un traitement par G-CSF. Après la résolution, suivre les recommandations de réduction de dose fournies dans le Tableau 5 lors de la reprise du traitement par vénétoclax. Une réduction de dose plus importante peut être effectuée selon l'appréciation du médecin.
<p>Envisager d'interrompre le traitement par vénétoclax pour les patients nécessitant une réduction de dose pouvant aboutir à une dose inférieure à 100 mg pendant plus de 2 semaines.</p> <p>^a Le grade des effets indésirables a été déterminé d'après la classification NCI CTCAE version 4.0.</p> <p>^b Le SLT clinique se définit comme un SLT biologique avec des conséquences cliniques telles qu'une insuffisance rénale aiguë, des arythmies, ou des convulsions et/ou une mort subite (voir rubrique 4.8).</p>		

Tableau 5 : Modification de la dose en cas de SLT ou d'autres toxicités chez les patients atteints de LLC

Dose au moment de l'interruption (mg)	Dose à la reprise du traitement (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a La dose modifiée doit être poursuivie pendant une semaine avant d'être augmentée.	

Chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus d'une semaine au cours des 5 premières semaines de titration de dose, ou pendant plus de 2 semaines après la fin de la phase de titration de dose, le risque de SLT doit être réévalué afin de déterminer s'il est nécessaire de reprendre le traitement à une dose réduite (par exemple, certains ou tous les paliers de la phase de titration ; voir Tableau 5).

Leucémie aiguë myéloïde

La titration de dose jusqu'à la dose quotidienne du vénétoclax est de 3 jours avec l'azacitidine ou la décitabine (voir Tableau 2).

Les mesures de prophylaxie présentées ci-dessous doivent être suivies :

Tous les patients doivent avoir une numération des leucocytes $< 25 \times 10^9/l$ avant l'instauration du traitement par vénétoclax et une cytoréduction peut être nécessaire avant le traitement.

Tous les patients doivent être suffisamment hydratés et recevoir des agents hypo-uricémiants avant la première dose de vénétoclax et pendant la phase de titration de dose.

Évaluer les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) et corriger les anomalies préexistantes avant l'instauration du traitement par vénétoclax.

Surveiller les paramètres biochimiques sanguins pour détecter le SLT avant l'administration de la première dose, 6 à 8 heures après chaque nouvelle dose pendant la phase de titration et 24 heures après atteinte de la dose finale.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de SLT (par exemple, blastes circulants, forte charge leucémique / envahissement médullaire, taux de lactate déshydrogénase [LDH] élevé avant traitement ou fonction rénale réduite), envisager des mesures supplémentaires, notamment une surveillance accrue des valeurs biologiques et une réduction de la dose initiale du vénétoclax.

Surveiller fréquemment la numération sanguine jusqu'à la résolution des cytopénies. Les modifications posologiques et les interruptions du traitement en cas de cytopénies dépendent du statut de la rémission. Les modifications posologiques de vénétoclax en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables durant le traitement de la LAM

Effets indésirables	Occurrence	Modifications posologiques
Effets indésirables hématologiques		
Neutropénie de grade 4 (NAN < 500/microlitre) avec ou sans fièvre ou infection, ou thrombocytopénie de grade 4 (numération plaquettaire < 25 × 10 ³ /microlitre)	Occurrence avant l'obtention d'une rémission ^a	Dans la plupart des cas, ne pas interrompre le traitement par vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine en raison de cytopénies avant l'obtention d'une rémission.
	Première occurrence après l'obtention d'une rémission et d'une durée minimale de 7 jours	Retarder le cycle de traitement suivant du vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine, et surveiller la numération sanguine. Administrer un facteur de croissancegranulocytaire (G-CSF) si cliniquement indiqué pour la neutropénie. Une fois la toxicité revenue à un grade 1 ou 2, reprendre le vénétoclax à la même dose en association avec l'azacitidine ou la décitabine.
	Occurrences suivantes au cours des cycles après l'obtention d'une rémission et d'une durée minimale de 7 jours	Retarder le cycle de traitement suivant de vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine, et surveiller la numération sanguine. Administrer un G-CSF si cliniquement indiqué pour la neutropénie. Une fois la toxicité revenue à un grade 1 ou 2, reprendre le vénétoclax à la même dose en association avec l'azacitidine ou la décitabine et réduire la durée d'administration du vénétoclax de 7 jours pendant chacun des cycles suivants, c'est-à-dire 21 jours au lieu de 28 jours. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'azacitidine pour plus d'informations.
Effets indésirables non hématologiques		
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	Toute occurrence	Interrompre le vénétoclax en l'absence d'une résolution à l'aide de soins de support. Une fois la toxicité revenue à un grade 1 ou au

Effets indésirables	Occurrence	Modifications posologiques
		niveau initial, reprendre le vénétoclax à la même dose.
^a Considérer une évaluation de la moelle osseuse.		

Modifications de la dose en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax (c'est-à-dire C_{max} et ASC) et peut accroître le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose ainsi que le risque d'autres toxicités (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints de LLC, l'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Chez tous les patients, si un inhibiteur du CYP3A doit être utilisé, suivre les recommandations de gestion des interactions médicamenteuses récapitulées dans le Tableau 7. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Tableau 7 : Gestion des interactions potentielles entre vénétoclax et les inhibiteurs du CYP3A

Inhibiteur	Phase	LLC	LAM
Inhibiteur puissant du CYP3A	A l'initiation et pendant la phase de titration de dose	Contre-indiqué	Jour 1 – 10 mg Jour 2 – 20 mg Jour 3 – 50 mg Jour 4 – 100 mg ou moins
	Dose quotidienne stable (après la phase de titration)	Réduire la dose du vénétoclax à 100 mg ou moins (ou d'au moins 75 % si elle a déjà été modifiée pour d'autres raisons)	
Inhibiteur modéré du CYP3A^a	Toutes	Réduire la dose du vénétoclax d'au moins 50 %	
^a Chez les patients atteints de LLC, éviter l'utilisation concomitante du vénétoclax et d'inhibiteurs modérés du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose. Envisager d'autres médicaments ou réduire la dose de vénétoclax comme décrit dans ce tableau.			

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de vénétoclax, dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de la prise, le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible le même jour. Si le délai écoulé est de plus de 8 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma d'administration habituel le lendemain.

En cas de vomissements après l'administration, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour. La prochaine dose prescrite doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale (ClCr < 80 ml/min), une prophylaxie et une surveillance plus intensives peuvent être nécessaires pour réduire le risque de SLT lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir « *Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT)* » ci-dessus). Le vénétoclax ne doit être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr \geq 15 ml/min et < 30 ml/min) que si les bénéfices du traitement l'emportent sur le risque encouru. Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité en raison du risque accru de SLT (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr \geq 15 ml/min et < 90 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir rubrique 4.8).

Une réduction de dose d'au moins 50% pendant le traitement est recommandée pour les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vénétoclax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Venclyxto comprimé pelliculé doit être administré par voie orale. Les patients doivent avaler les comprimés entiers avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas afin d'éviter le risque de diminution de l'efficacité (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou cassés avant d'être avalés.

Au cours de la phase de titration de dose, le vénétoclax doit être pris le matin pour faciliter la surveillance des valeurs biologiques.

La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Chez les patients atteints de LLC, administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Chez tous les patients, administration concomitante avec des préparations à base de millepertuis (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale, incluant des événements d'issue fatale et des insuffisances rénales nécessitant la mise sous dialyse, a été observé chez des patients traités par vénétoclax (voir rubrique 4.8).

Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT lors de l'instauration et pendant la phase de titration de dose. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax et lors de chaque augmentation de dose. Dans le cadre de la surveillance après commercialisation, des cas de SLT, incluant des événements d'issue fatale, ont été rapportés après une dose unique de 20 mg de vénétoclax. Afin de prévenir et réduire le risque de SLT, il convient de suivre les informations présentées dans la rubrique 4.2, notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque, les mesures de prophylaxie, le schéma de titration de dose et de modifications posologiques, la surveillance des valeurs biologiques et les interactions médicamenteuses.

Le risque de SLT est un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités (en particulier la diminution de la fonction rénale), le volume tumoral et la splénomégalie chez les patients atteints de LLC.

Tous les patients doivent être évalués pour déterminer le risque, et recevoir une prophylaxie appropriée pour un SLT, incluant hydratation et agents hypo-uricémiants. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être surveillés et les anomalies traitées sans attendre. Des mesures plus intensives (hydratation par voie intraveineuse, contrôles fréquents, hospitalisation) doivent être prises lorsque le risque global augmente. L'administration doit être interrompue si nécessaire ; à la reprise du traitement par vénétoclax, les recommandations relatives aux modifications posologiques doivent être suivies (voir Tableau 4 et Tableau 5). Les instructions pour la « *Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT)* » doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

L'association de ce médicament avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax et peut majorer le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubriques 4.2 et 4.3). Les inhibiteurs de la P-gp ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) peuvent également augmenter l'exposition au vénétoclax (voir rubrique 4.5).

Neutropénie et infections

Chez les patients atteints de LLC, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez des patients traités par vénétoclax dans les études en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab et dans les études en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints de LAM, la survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 est fréquente avant le début du traitement. Une détérioration du taux de neutrophiles peut être observée avec un traitement par vénétoclax en association avec un agent hypométhylant. La neutropénie peut réapparaître lors des cycles de traitement ultérieurs.

L'hémogramme doit être surveillé pendant toute la durée du traitement. Des interruptions du traitement ou des réductions de la dose sont recommandées chez les patients présentant une neutropénie sévère (voir rubrique 4.2).

Des infections graves, incluant des cas de septicémie d'issue fatale, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). La surveillance de tout signe et symptôme d'infection est nécessaire. Toute suspicion d'infection doit être traitée rapidement, notamment par des antimicrobiens, par une interruption ou une réduction de la dose, et par l'administration de facteurs de croissance (par exemple G-CSF) selon le cas (voir rubrique 4.2).

Vaccination

La sécurité et l'efficacité de la vaccination avec des vaccins vivants atténués pendant ou après le traitement par vénétoclax n'ont pas été étudiées. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et ce jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition au vénétoclax et par conséquent un risque de diminution de l'efficacité. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace au cours du traitement par le vénétoclax (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le vénétoclax est métabolisé essentiellement par le CYP3A.

Agents pouvant modifier les concentrations plasmatiques du vénétoclax

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de 400 mg une fois par jour de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP, pendant 7 jours chez 11 patients a augmenté la C_{max} de 2,3 fois et l'ASC de 6,4 fois du vénétoclax. L'administration concomitante de 50 mg une fois par jour de ritonavir, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, pendant 14 jours chez 6 volontaires sains a augmenté la C_{max} de 2,4 fois et l'ASC de 7,9 fois du vénétoclax. Par rapport au vénétoclax 400 mg seul, l'administration concomitante de 300 mg de posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, avec du vénétoclax 50 mg et 100 mg pendant 7 jours chez 12 patients a augmenté la C_{max} du vénétoclax de 1,6 fois et 1,9 fois, ainsi que l'ASC de 1,9 fois et 2,4 fois, respectivement. L'administration concomitante du vénétoclax avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devrait augmenter l'ASC du vénétoclax de 5,8 à 7,8 fois en moyenne.

Pour les patients nécessitant l'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, ritonavir) ou des inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil), la posologie de vénétoclax doit être administrée conformément au Tableau 7. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (voir rubrique 4.2).

La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par le vénétoclax car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A.

Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

Le vénétoclax est un substrat de la P-gp et de la BCRP. L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg de rifampicine, un inhibiteur de la P-gp, chez 11 volontaires sains a augmenté de 106 % la C_{max} et de 78 % l'ASC du vénétoclax. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP en début de traitement et pendant la phase de titration de dose doit être évitée ; si l'administration d'un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP est nécessaire, les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de toxicité (voir rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, pendant 13 jours chez 10 volontaires sains a diminué la C_{max} de 42 % et l'ASC de 71 % du vénétoclax. L'administration concomitante de vénétoclax avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée. Des traitements alternatifs ayant un effet inducteur moindre sur le CYP3A doivent être envisagés. L'utilisation de préparations à base de

millepertuis est contre-indiquée au cours du traitement par vénétoclax, en raison d'une réduction potentielle de l'efficacité (voir rubrique 4.3).

Azithromycine

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses chez 12 volontaires sains, l'administration concomitante de 500 mg d'azithromycine le premier jour, suivis de 250 mg d'azithromycine une fois par jour pendant 4 jours a diminué de 25 % la C_{max} et de 35 % l'ASC du vénétoclax. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation de courte durée d'azithromycine dans le cadre d'une administration concomitante avec du vénétoclax.

Agents diminuant l'acidité gastrique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les agents diminuant l'acidité gastrique (par exemple inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H_2 , antiacides) n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du vénétoclax.

Chélateurs des acides biliaires

L'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires avec vénétoclax n'est pas recommandée car elle pourrait réduire l'absorption du vénétoclax. Si un chélateur des acides biliaires est administré en même temps que le vénétoclax, le RCP du chélateur des acides biliaires doit être respecté afin de réduire le risque d'interaction et le vénétoclax doit être administré au moins 4 à 6 heures après le chélateur.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiés par le vénétoclax

Warfarine

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses chez trois volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 400 mg de vénétoclax avec 5 mg de warfarine a entraîné une augmentation de 18 % à 28 % de la C_{max} et de l'ASC de la R-warfarine et de la S-warfarine. Le vénétoclax n'ayant pas été administré à l'état d'équilibre, il est recommandé de surveiller étroitement le rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine.

Substrats de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1

Le vénétoclax est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 (protéine de transport de l'anion organique) *in vitro*. Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, l'administration d'une dose unique de 100 mg de vénétoclax avec 0,5 mg de digoxine, un substrat de la P-gp, a entraîné une augmentation de 35 % de la C_{max} de la digoxine et une augmentation de 9 % de l'ASC de la digoxine. L'administration concomitante de substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus) avec le vénétoclax est déconseillée.

Si l'utilisation d'un substrat de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite est nécessaire, celui-ci doit être utilisé avec prudence. S'il s'agit d'un substrat de la P-gp ou de la BCRP sensible à l'inhibition dans le tractus gastro-intestinal (par exemple, dabigatran etexilate), son administration doit être séparée le plus possible de l'administration du vénétoclax afin de minimiser une interaction potentielle.

En cas d'utilisation concomitante d'une statine (substrat de l'OATP) avec le vénétoclax, une surveillance étroite de la toxicité liée aux statines est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes doivent éviter le démarrage d'une grossesse pendant le traitement par Venclyxto et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par vénétoclax et pendant 30 jours après la fin du traitement. On ne sait pas actuellement si le vénétoclax

peut ou non diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent recourir en complément à une méthode de contraception mécanique.

Grossesse

Sur la base des études de toxicité embryo-fœtale chez l'animal (voir rubrique 5.3), le vénétoclax peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes.

Il n'existe pas de données adéquates et bien contrôlées concernant l'utilisation du vénétoclax chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation du vénétoclax est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le vénétoclax ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Venclyxto.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du vénétoclax sur la fertilité humaine. En raison de la toxicité testiculaire observée chez le chien à des expositions cliniquement pertinentes, le traitement par vénétoclax pourrait altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). Un avis spécialisé sur la possibilité de conservation du sperme doit être proposé à certains patients avant le début du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Venclyxto n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des sensations vertigineuses ont été rapportés chez certains patients traités par vénétoclax ; ces effets doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Leucémie lymphoïde chronique

Le profil global de tolérance de Venclyxto est basé sur les données de 758 patients atteints de LLC traités par le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab ou en monothérapie dans les études cliniques. L'analyse de tolérance a inclus les patients de deux études cliniques de phase III (CLL14 et MURANO), de deux études cliniques de phase II (M13-982 et M14-032) et d'une étude clinique de phase I (M12-175). L'étude CLL14 était une étude randomisée, contrôlée, dans laquelle 212 patients atteints d'une LLC non précédemment traités et présentant des comorbidités ont reçu le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab. L'étude MURANO était une étude contrôlée, randomisée, dans laquelle 194 patients atteints de LLC préalablement traités ont reçu le vénétoclax en association avec le rituximab. Dans les études de phase II et l'étude de phase I, 352 patients atteints de LLC préalablement traités, dont 212 patients porteurs de la délétion 17p et 146 patients en échec d'un traitement par un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B, ont été traités par vénétoclax en monothérapie (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax dans les études en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab étaient :

neutropénie, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents étaient : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, fatigue et infection des voies respiratoires supérieures.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab étaient : pneumonie, septicémie, neutropénie fébrile et SLT. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) étaient : pneumonie et neutropénie fébrile.

Leucémie aiguë myéloïde

Le profil global de tolérance de Venclyxto est basé sur les données de 314 patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et traités par le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant (azacitidine ou décitabine) dans les études cliniques (VIALE-A, de phase III randomisée, et M14-358, de phase I non randomisée).

Dans l'étude VIALE-A, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'azacitidine étaient : thrombocytopenie, neutropénie, neutropénie fébrile, nausées, diarrhée, vomissements, anémie, fatigue, pneumonie, hypokaliémie et diminution de l'appétit.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec l'azacitidine étaient : neutropénie fébrile, pneumonie, septicémie et hémorragie.

Dans l'étude M14-358, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec la décitabine étaient : thrombocytopenie, neutropénie fébrile, nausées, hémorragie, pneumonie, diarrhée, fatigue, sensations vertigineuses/syncope, vomissements, neutropénie, hypotension, hypokaliémie, diminution de l'appétit, céphalées, douleur abdominale et anémie. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient : neutropénie fébrile, pneumonie, bactériémie et septicémie.

Dans l'étude VIALE-A, le taux de mortalité à 30 jours était de 7,4 % (21/283) avec le vénétoclax en association avec l'azacitidine et de 6,3 % (9/144) dans le bras placebo + azacitidine.

Dans l'étude M14-358, le taux de mortalité à 30 jours était de 6,5 % (2/31) avec le vénétoclax en association avec la décitabine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Leucémie lymphoïde chronique

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Venclyxto en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab, ou en monothérapie chez les patients atteints de LLC sont récapitulées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LLC traités par vénétoclax

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Tous grades ^a	Grade ≥ 3 ^a
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures	
	Fréquent	Septicémie Infection urinaire	Septicémie Pneumonie Infection urinaire Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie Anémie Lymphopénie	Neutropénie Anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile	Neutropénie fébrile Lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie	
	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale Hyperuricémie	Syndrome de lyse tumorale Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie Hyperuricémie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées Constipation	
	Fréquent		Diarrhée Vomissements Nausées
	Peu fréquent		Constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	
	Fréquent		Fatigue
Investigations	Fréquent	Créatininémie augmentée	
	Peu fréquent		Créatininémie augmentée
^a Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 et M12-175).			

Leucémie aiguë myéloïde

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Venclxyto en association avec un agent hypométhylant chez les patients atteints de LAM sont récapitulées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LAM et traités par vénétoclax

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Tous grades^a	Grade $\geq 3^a$
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie ^b Septicémie ^b Infection urinaire	Pneumonie ^b Septicémie ^b
	Fréquent		Infection urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie ^b Neutropénie fébrile Anémie ^b Thrombocytopénie ^b	Neutropénie ^b Neutropénie fébrile Anémie ^b Thrombocytopénie ^b
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypokaliémie Diminution de l'appétit	Hypokaliémie
	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent		Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses/syncope ^b Céphalées	
	Fréquent		Sensations vertigineuses /syncope ^b
	Peu fréquent		Céphalées
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension Hémorragie ^b	Hémorragie ^b
	Fréquent		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée	
	Fréquent		Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Diarrhée Vomissements Stomatite Douleur abdominale	
	Fréquent		Nausées Diarrhée Vomissements
	Peu fréquent		Stomatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Cholécystite/lithiase biliaire ^b	Cholécystite/lithiase biliaire ^b
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	
	Peu fréquent		Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue Asthénie	
	Fréquent		Fatigue Asthenia

Investigations	Très fréquent	Perte de poids Bilirubinémie augmentée	
	Fréquent		Perte de poids Bilirubinémie augmentée
^a Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études VIALE-A et M14-358). ^b Comprend plusieurs termes d'effet indésirable.			

Arrêt du traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Leucémie lymphoïde chronique

Des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 16 % des patients traités par le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab dans les études CLL14 et MURANO, respectivement. Dans les études du vénétoclax en monothérapie, 11 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables.

Des réductions posologiques en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 21 % des patients traités par l'association du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14, 15 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO et chez 14 % des patients traités par vénétoclax dans les études en monothérapie.

Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 74 % des patients traités par l'association du vénétoclax et de l'obinutuzumab dans l'étude CLL14 et chez 71 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement par vénétoclax était la neutropénie (41 % et 43 % dans les études CLL14 et MURANO, respectivement). Dans les études en monothérapie avec le vénétoclax, des interruptions de traitement dûs à des effets indésirables ont été observées chez 40% des patients ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné une interruption de traitement était la neutropénie (5%).

Leucémie aiguë myéloïde

Dans l'étude VIALE-A, des arrêts du traitement par vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 24 % des patients traités par le vénétoclax en association avec l'azacitidine. Des réductions posologiques du vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 2 % des patients. Des interruptions du traitement par vénétoclax en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 72 % des patients. Parmi les patients ayant obtenu une clairance médullaire de leur leucémie, 53 % ont fait l'objet d'interruptions du traitement pour un NAN < 500/microlitre. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement par vénétoclax (> 10 %) étaient : neutropénie fébrile, neutropénie, pneumonie et thrombocytopenie.

Dans l'étude M14-358, des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 26 % des patients traités par le vénétoclax en association avec la décitabine. Des réductions posologiques en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 6 % des patients. Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 65 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption de dose de vénétoclax (≥ 5 %) étaient : neutropénie fébrile, neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, pneumonie, diminution de la numération plaquettaire et leucocytaire.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale est un risque identifié important au début du traitement par vénétoclax.

Leucémie lymphoïde chronique

Dans les premières études de recherche de dose de phase I, dans lesquelles la phase de titration de dose était plus courte (2 à 3 semaines) et la dose initiale plus élevée, l'incidence du SLT a été de 13 % (10/77 ; 5 SLT biologiques, 5 SLT cliniques), avec deux événements fatals et trois événements d'insuffisance rénale aiguë, dont un nécessitant la mise sous dialyse.

Le risque de SLT a été réduit après révision du schéma posologique et modification des mesures de prophylaxie et de surveillance. Dans les études cliniques de vénétoclax, les patients ayant un ganglion mesurable ≥ 10 cm ou les patients ayant un nombre de lymphocytes circulants $\geq 25 \times 10^9/l$ et un ganglion mesurable ≥ 5 cm étaient hospitalisés afin de permettre une hydratation et une surveillance plus intensives le premier jour d'administration des doses de 20 mg et 50 mg pendant la phase de titration de dose (voir rubrique 4.2).

Chez 168 patients atteints de LLC commençant le traitement à une dose quotidienne de 20 mg, avec augmentation sur 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 400 mg dans les études M13-982 et M14-032, le taux de SLT a été de 2 %. Tous étaient des SLT biologiques (anomalies biologiques qui répondaient à ≥ 2 des critères suivants dans les 24 heures consécutives : potassium > 6 mmol/l, acide urique > 476 $\mu\text{mol/l}$, calcium $< 1,75$ mmol/l ou phosphore $> 1,5$ mmol/l ; ou rapportées comme manifestation de SLT) et sont survenus chez des patients qui avaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm ou un nombre de lymphocytes circulants $\geq 25 \times 10^9/l$. Il n'a pas été observé de SLT avec des conséquences cliniques telles qu'une insuffisance rénale aiguë, des arythmies, ou une mort subite et/ou des crises convulsives chez ces patients. Tous les patients avaient une ClCr ≥ 50 ml/min.

Dans l'étude de phase III, randomisée, en ouvert (MURANO), l'incidence de SLT a été de 3 % (6/194) chez les patients traités par vénétoclax + rituximab. Après l'inclusion de 77/389 patients dans l'étude, le protocole a été amendé afin d'intégrer les mesures actuelles de prophylaxie et de surveillance du SLT décrites dans Posologie (voir rubrique 4.2). Tous les événements de SLT sont survenus pendant la phase de titration de dose du vénétoclax et se sont résolus dans les deux jours. Les six patients ont terminé la phase de titration de dose et atteint la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax. Aucun cas de SLT clinique n'a été observé chez les patients ayant suivi le schéma de titration de dose actuel de 5 semaines et les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT (voir rubrique 4.2). Les taux d'anomalies biologiques de grade ≥ 3 pertinentes pour le SLT étaient : hyperkaliémie 1 %, hyperphosphatémie 1 % et hyperuricémie 1 %.

Dans l'étude de phase III randomisée, en ouvert (CLL14), l'incidence de SLT a été de 1,4 % (3/212) chez les patients traités par vénétoclax + obinutuzumab. Les trois événements de SLT ont été résolus et n'ont pas mené à une sortie de l'étude. L'administration de l'obinutuzumab a été retardée dans deux cas en réponse aux événements de SLT.

Dans le cadre de la surveillance après commercialisation, des cas de SLT, incluant des événements d'issue fatale, ont été rapportés après une dose unique de 20 mg de vénétoclax (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Leucémie aiguë myéloïde

Dans l'étude de phase III randomisée (VIALE-A) avec le vénétoclax en association avec l'azacitidine, l'incidence du SLT était de 1,1 % (3/283 ; 1 SLT clinique). L'étude imposait une diminution du nombre de leucocytes à $< 25 \times 10^9/l$ avant l'instauration du traitement par vénétoclax et un schéma de titration de dose en plus des mesures de prophylaxie et de surveillance standard (voir rubrique 4.2). Tous les cas de SLT ont été rapportés durant la phase de titration de dose.

Dans l'étude M14-358, aucun événement de SLT biologique ou clinique n'a été rapporté avec le vénétoclax en association avec la décitabine.

Neutropénie et infections

La neutropénie est un risque identifié du traitement par Venclyxto.

Leucémie lymphoïde chronique

Dans l'étude CLL14, une neutropénie (tous grades) a été rapportée chez 58 % des patients du bras vénétoclax + obinutuzumab ; 41 % des patients traités par l'association vénétoclax + obinutuzumab ont eu une interruption du traitement et 2 % des patients ont arrêté le vénétoclax en raison d'une neutropénie. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 25 % des patients et une neutropénie de grade 4 chez 28 % des patients. La durée médiane de la neutropénie de grade 3 ou 4 a été de 22 jours (intervalle : 2 à 363 jours). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 6 % des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 19 % des patients et des infections graves chez 19 % des patients. Des décès dus à une infection sont survenus chez 1,9 % des patients encore sous traitement et 1,9 % des patients après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude MURANO, une neutropénie (tous grades) a été rapportée chez 61 % des patients du bras vénétoclax + rituximab. Quarante-trois pour cent des patients traités par vénétoclax + rituximab ont dû interrompre le traitement et 3 % des patients ont arrêté le vénétoclax en raison d'une neutropénie. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 32 % des patients et une neutropénie de grade 4 chez 26 % des patients. La durée médiane de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 8 jours (intervalle : 1 à 712 jours). Avec le traitement par vénétoclax + rituximab, une neutropénie fébrile a été rapportée chez 4 % des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 18 % et des infections graves chez 21 % des patients.

Leucémie aiguë myéloïde

Dans l'étude VIALE-A, une neutropénie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 45 % des patients. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés dans le bras vénétoclax + azacitidine *versus* le bras placebo + azacitidine, respectivement : neutropénie fébrile (42 % *versus* 19 %), infections de grade ≥ 3 (64 % *versus* 51 %) et infections graves (57 % *versus* 44 %).

Dans l'étude M14-358, une neutropénie a été rapportée chez 35 % (tous grades) et 35 % (grade 3 ou 4) des patients du bras vénétoclax + décitabine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique au vénétoclax. Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place. Au cours de la phase de titration de dose, l'administration du traitement doit être interrompue et les patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter tout signe ou symptôme de SLT (fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) ou d'autres toxicités (voir rubrique 4.2). Compte tenu du large volume de distribution du vénétoclax et de son fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse est peu susceptible de permettre une élimination significative du vénétoclax.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX52

Mécanisme d'action

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*). Une surexpression de BCL-2 a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC et LAM) où elle agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax se lie directement au sillon de liaison du domaine BH3 de BCL-2, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 telles que BIM, pour initier la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (MOMP, *mitochondrial outer membrane permeabilization*), l'activation des caspases et l'apoptose. Dans les études précliniques, vénétoclax a exercé une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant BCL-2.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du vénétoclax à des doses multiples allant jusqu'à 1200 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué au cours d'une étude à bras unique en ouvert menée chez 176 patients. Le vénétoclax n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc et aucune relation n'a été établie entre l'exposition au vénétoclax et une modification de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

Leucémie lymphoïde chronique

Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab pour le traitement de patients atteints d'une LLC non précédemment traités – étude BO25323 (CLL14)

Une étude de phase III randomisée (1/1), multicentrique, en ouvert, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association vénétoclax + obinutuzumab *versus* l'association obinutuzumab + chlorambucil chez des patients avec une LLC non précédemment traités et présentant des comorbidités (score CIRS total [*Cumulative Illness Rating Scale*] > 6 ou clairance de la créatinine [ClCr] < 70 ml/min). Le risque de SLT des patients inclus dans l'étude a été évalué et les patients ont reçu un traitement prophylactique en conséquence avant l'administration d'obinutuzumab. Tous les patients ont reçu 100 mg d'obinutuzumab le jour 1 du cycle 1, puis 900 mg, qui pouvaient être administrés le jour 1 ou le jour 2, et ensuite 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 de chacun des cycles suivants, pendant 6 cycles au total. Le jour 22 du cycle 1, les patients du bras vénétoclax + obinutuzumab ont commencé le schéma de titration de dose de vénétoclax de 5 semaines jusqu'au jour 28 du cycle 2. Une fois le schéma de titration de dose achevé, les patients ont continué à recevoir 400 mg de vénétoclax une fois par jour du jour 1 du cycle 3 jusqu'au dernier jour du cycle 12. Chaque cycle durait 28 jours. Les patients randomisés dans le bras obinutuzumab + chlorambucil ont reçu 0,5 mg/kg de chlorambucil par voie orale le jour 1 et le jour 15 des cycles 1-12. Une fois le traitement terminé, les patients ont continué à être suivis pour évaluation de la progression de la maladie et de la survie globale (SG).

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les bras de l'étude. L'âge médian était de 72 ans (intervalle : 41 à 89 ans) ; 89 % des patients étaient blancs, et 67 % étaient des hommes ; 36 % et 43 % étaient de stade Binet B et C, respectivement. Le score CIRS médian était de 8,0 (intervalle : 0 à 28) et 58 % des patients présentaient une ClCr < 70 ml/min. Une délétion 17p a été détectée chez 8 % des patients, des mutations TP53 chez 10 % des patients, une délétion 11q chez 19 % des patients et un statut IgVH non muté chez 57 % des patients. Le suivi médian au moment de l'analyse principale était de 28 mois (intervalle : 0 à 36 mois).

À l'inclusion, le nombre médian de lymphocytes était de 55×10^9 cellules/l dans les deux bras de l'étude. Le jour 15 du cycle 1, le nombre médian avait diminué et était de $1,03 \times 10^9$ cellules/l (intervalle : 0,2 à $43,4 \times 10^9$ cellules/l) dans le bras obinutuzumab + chlorambucil et $1,27 \times 10^9$ cellules/l (intervalle : 0,2 à $83,7 \times 10^9$ cellules/l) dans le bras vénétoclax + obinutuzumab.

La survie sans progression (SSP) a été évaluée par les investigateurs sur la base des recommandations du *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) actualisées par l'*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (2008).

Lors de l'analyse principale (date de recueil des données fixée au 17 août 2018), un événement de SSP (progression de la maladie ou décès) a été observé chez 14 % (30/216) des patients dans le bras vénétoclax + obinutuzumab contre 36 % (77/216) de patients dans le bras obinutuzumab + chlorambucil, d'après l'évaluation des investigateurs (hazard ratio [HR] : 0,35 [intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,23 ; 0,53] ; $p < 0,0001$, test de log-rank stratifié). La SSP médiane n'a été atteinte dans aucun des bras de l'étude.

La survie sans progression a également été évaluée par un comité de revue indépendant (IRC) et correspondait à la SSP évaluée par les investigateurs.

Le taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur était de 85 % (IC à 95 % : 79,2 ; 89,2) et 71 % (IC à 95 % : 64,8 ; 77,2) dans les bras vénétoclax + obinutuzumab et obinutuzumab + chlorambucil, respectivement ($p = 0,0007$, test de Cochran-Mantel-Haenszel). Le taux de réponse complète + réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RC + RCi) évalué par l'investigateur était de 50 % et 23 % dans les bras vénétoclax + obinutuzumab et obinutuzumab + chlorambucil, respectivement ($p < 0,0001$, test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin du traitement a été évaluée par réaction en chaîne par polymérase avec oligonucléotides spécifiques d'allèles (allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-PCR). La négativité de la MRD était définie comme un résultat inférieur à une cellule LLC pour 10^4 leucocytes. Le taux de MRD négative dans le sang périphérique était de 76 % (IC à 95 % : 69,2 ; 81,1) dans le bras vénétoclax + obinutuzumab, contre 35 % (IC à 95 % : 28,8 ; 42,0) dans le bras obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$). Conformément au protocole, la MRD dans la moelle osseuse devait être évaluée uniquement chez les patients répondeurs (RC/RCi et réponse partielle [RP]). Le taux de MRD négative dans la moelle osseuse était de 57 % (IC à 95 % : 50,1 ; 63,6) dans le bras vénétoclax + obinutuzumab, contre 17 % (IC à 95 % : 12,4 ; 22,8) dans le bras obinutuzumab + chlorambucil ($p < 0,0001$).

Suivi de 65 mois

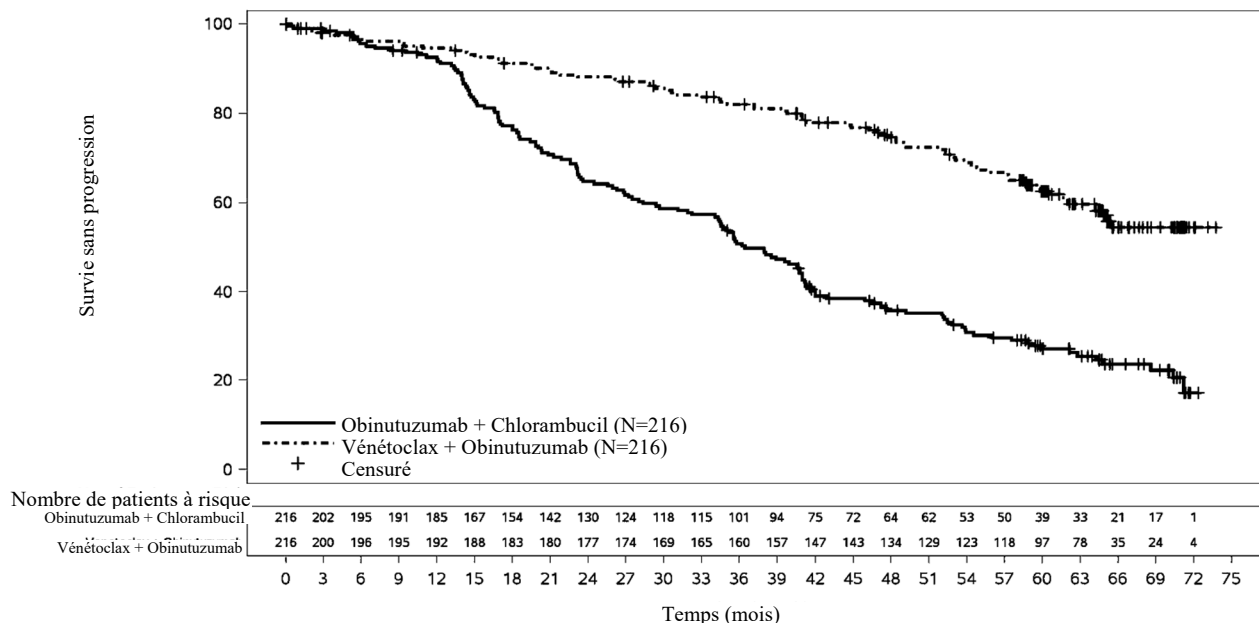
L'efficacité a été évaluée après un suivi médian de 65 mois (date de recueil des données fixée au 8 novembre 2021). Les résultats d'efficacité du suivi de 65 mois de l'étude CLL14 sont présentés dans le Tableau 10. La courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur est présentée à la Figure 1.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité évalués par l'investigateur dans l'étude CLL14 (suivi de 65 mois)

Critère d'évaluation	Vénétoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + chlorambucil N = 216
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	80 (37)	150 (69)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (64,8 ; NE)	36,4 (34,1 ; 41,0)
Hazard ratio, stratifié (IC à 95 %)	0,35 (0,26 ; 0,46)	

Survie globale		
Nombre d'événements (%)	40 (19)	57 (26)
Hazard ratio, stratifié (IC à 95 %)	0,72 (0,48 ; 1,09)	
IC = intervalle de confiance ; NA = non atteint ; NE = non évaluable		

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (population en intention de traiter) dans l'étude CLL14 avec un suivi de 65 mois



Le bénéfice en termes de SSP avec l'association vénétoclax + obinutuzumab *versus* l'association obinutuzumab + chlorambucil a été observé dans tous les sous-groupes de patients évalués, y compris chez les patients à haut risque présentant une délétion 17p et/ou une mutation *TP53* et/ou un gène *IgVH* non muté.

Vénétoclax en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur – étude GO28667 (MURANO)

Une étude de phase III, randomisée (1/1), multicentrique, en ouvert, a évalué l'efficacité et la tolérance de vénétoclax + rituximab *versus* bendamustine + rituximab chez des patients atteints de LLC préalablement traités. Les patients du bras vénétoclax + rituximab ont terminé le schéma de titration de dose de Venclyxto de 5 semaines et reçu 400 mg une fois par jour pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le rituximab a été débuté après la fin du schéma de titration de dose de 5 semaines à 375 mg/m² au Cycle 1 et 500 mg/m² aux Cycles 2-6. Chaque cycle durait 28 jours. Les patients randomisés pour recevoir bendamustine + rituximab recevaient la bendamustine à 70 mg/m² aux Jours 1 et 2 pendant 6 cycles et le rituximab comme décrit ci-dessus.

L'âge médian était de 65 ans (intervalle : 22 à 85) ; 74 % des patients étaient de sexe masculin et 97 % étaient caucasiens. Le délai médian depuis le diagnostic était de 6,7 ans (intervalle : 0,3 à 29,5). Le nombre médian de lignes de traitements antérieures de la LLC était de 1 (intervalle : 1 à 5) ; 94 % des patients avaient reçu un agent alkylant, 77 % un anticorps anti-CD20, 2 % un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B et 81 % un analogue de la purine dont 55 % l'association fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR). À l'inclusion, 47 % avaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm et 68 % présentaient un nombre de lymphocytes circulants ≥ 25 x 10⁹/l. Chez ces patients, 27 % étaient porteurs d'une délétion 17p, 26 % de mutations de la protéine tumorale 53 (*TP53*), 37 % d'une délétion 11q et 68 % du gène *IgVH* non muté. La durée médiane de suivi pour l'analyse principale était de 23,8 mois (intervalle : 0,0 à 37,4 mois).

La survie sans progression a été évaluée par les investigateurs selon les recommandations du NCI-WG actualisées par l'IWCLL (2008).

Lors de l'analyse principale (date de recueil des données fixée au 8 mai 2017), un événement de SSP a été observé chez 16 % (32/194) des patients du bras vénétoclax + rituximab contre 58 % (114/195) des patients dans le bras bendamustine + rituximab (HR : 0,17 [IC à 95 % : 0,11 ; 0,25] ; $p < 0,0001$, test de log-rank stratifié). Les événements de SSP comprenaient 21 cas de progression de la maladie et 11 décès dans le bras vénétoclax + rituximab, et 98 cas de progression de la maladie et 16 décès dans le bras bendamustine + rituximab. La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras vénétoclax + rituximab et était de 17,0 mois (IC à 95 % : 15,5 ; 21,6) dans le bras bendamustine + rituximab.

Les estimations de la SSP à 12 mois et 24 mois étaient de 93 % (IC à 95 % : 89,1 ; 96,4) et de 85 % (IC à 95 % : 79,1 ; 90,6) dans le bras vénétoclax + rituximab et de 73 % (IC à 95 % : 65,9 ; 79,1) et de 36 % (IC à 95 % : 28,5 ; 44,0) dans le bras bendamustine + rituximab, respectivement.

Les résultats d'efficacité pour l'analyse principale ont été également évalués par un IRC démontrant une réduction statistiquement significative de 81 % du risque de progression ou de décès pour les patients traités par vénétoclax + rituximab (HR : 0,19 [IC à 95 % : 0,13 ; 0,28] ; $p < 0,0001$).

Le TRG évalué par l'investigateur pour les patients traités par vénétoclax + rituximab était de 93 % (IC à 95 % : 88,8 ; 96,4), avec un taux de RC + RCi de 27 %, un taux de réponse partielle nodulaire (RPn) de 3 % et un taux de RP de 63 %. Pour les patients traités par bendamustine + rituximab, le TRG était de 68 % (IC à 95 % : 60,6 ; 74,2), avec un taux de RC + RCi de 8 %, un taux de RPn de 6 % et un taux de RP de 53 %. La médiane de la durée de réponse (DR) n'a pas été atteinte, avec un suivi médian d'environ 23,8 mois. Le TRG évalué par l'IRC pour les patients traités par vénétoclax + rituximab était de 92 % (IC à 95 % : 87,6 ; 95,6), avec un taux de RC + RCi de 8 %, un taux de RPn de 2 % et un taux de RP de 82 %. Pour les patients traités par bendamustine + rituximab, le TRG évalué par l'IRC était de 72 % (IC à 95 % : 65,5 ; 78,5), avec un taux de RC + RCi de 4 %, un taux de RPn de 1 % et un taux de RP de 68 %. La différence entre les taux de RC évalués par l'IRC et ceux évalués par l'investigateur était due à l'interprétation de l'adénopathie résiduelle sur les TDM. Dix-huit patients du bras vénétoclax + rituximab et 3 patients du bras bendamustine + rituximab avaient une moelle osseuse négative et des ganglions < 2 cm.

La MRD à la fin du traitement en association a été évaluée par ASO-PCR) et/ou par cytométrie en flux. La négativité de la MRD était définie comme un résultat inférieur à une cellule LLC pour 10^4 leucocytes. Le taux de MRD négative dans le sang périphérique était de 62 % (IC à 95 % : 55,2 ; 69,2) dans le bras vénétoclax + rituximab, contre 13 % (IC à 95 % : 8,9 ; 18,9) dans le bras bendamustine + rituximab. Parmi les patients avec des résultats de MRD disponibles dans le sang périphérique, 72 % (121/167) dans le bras vénétoclax + rituximab et 20 % (26/128) dans le bras bendamustine + rituximab avaient une MRD négative. Les taux de MRD négative dans la moelle osseuse étaient de 16 % (IC à 95 % : 10,7 ; 21,3) dans le bras vénétoclax + rituximab et de 1 % (IC à 95 % : 0,1 ; 3,7) dans le bras bendamustine + rituximab. Parmi les patients avec des résultats de MRD disponibles dans la moelle osseuse, 77 % (30/39) dans le bras vénétoclax + rituximab et 7 % (2/30) dans le bras bendamustine + rituximab avaient une MRD négative.

La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des bras de traitement. Des décès ont été enregistrés chez 8 % (15/194) des patients traités par vénétoclax + rituximab et chez 14 % (27/195) des patients traités par bendamustine + rituximab (hazard ratio : 0,48 [IC à 95 % : 0,25 ; 0,90]).

À la date de recueil des données, 12 % (23/194) des patients du bras vénétoclax + rituximab et 43 % (83/195) des patients du bras bendamustine + rituximab avaient commencé un nouveau traitement anti-leucémique ou étaient décédés (hazard ratio stratifié : 0,19 ; [IC à 95 % : 0,12 ; 0,31]). Le délai médian jusqu'au nouveau traitement anti-leucémique ou décès n'a pas été atteint dans le bras vénétoclax + rituximab et était de 26,4 mois dans le bras bendamustine + rituximab.

Suivi de 59 mois

L'efficacité a été évaluée après un suivi médian de 59 mois (date de recueil des données fixée au 8 mai 2020). Les résultats d'efficacité du suivi de 59 mois de l'étude MURANO sont présentés dans le Tableau 11.

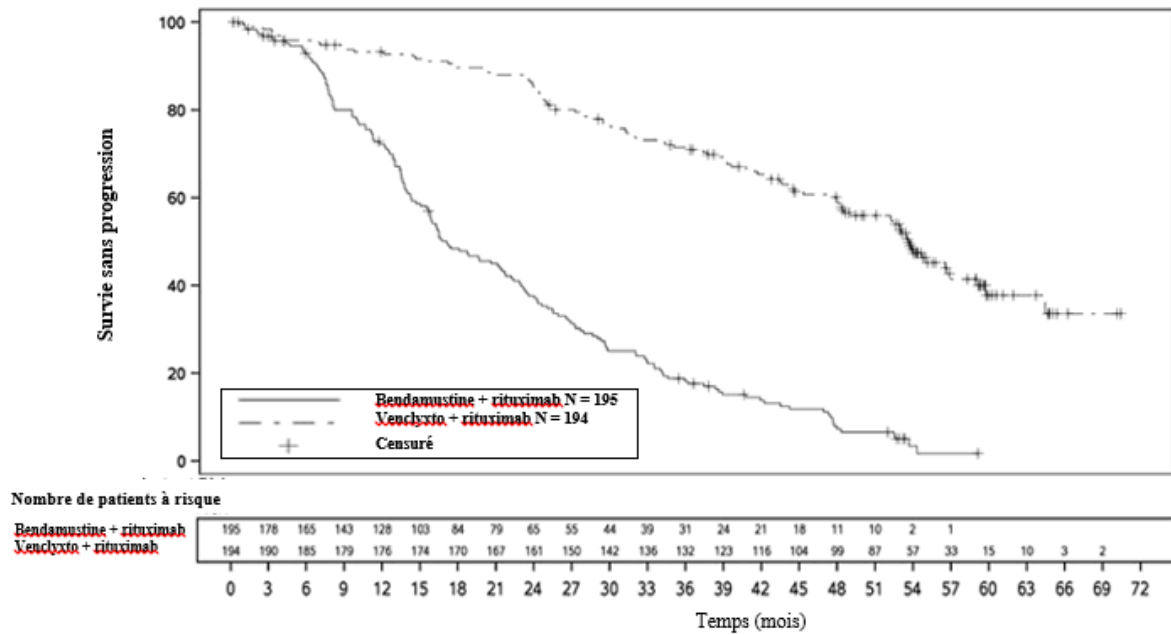
Tableau 11 : Résultats d'efficacité évalués par l'investigateur dans l'étude MURANO (suivi de 59 mois)

Critère d'évaluation	Vénétoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%) ^a	101 (52)	167 (86)
Médiane, mois (IC à 95 %)	54 (48,4 ; 57,0)	17 (15,5 ; 21,7)
Hazard ratio, stratifié (IC à 95 %)	0,19 (0,15 ; 0,26)	
Survie globale		
Nombre d'événements (%)	32 (16)	64 (33)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,40 (0,26 ; 0,62)	
Estimation à 60 mois, % (IC à 95 %)	82 (76,4 ; 87,8)	62 (54,8 ; 69,6)
Délai jusqu'au traitement anti-leucémique suivant		
Nombre d'événements (%) ^b	89 (46)	149 (76)
Médiane, mois (IC à 95 %)	58 (55,1 ; NE)	24 (20,7 ; 29,5)
Hazard ratio, stratifié (IC à 95 %)	0,26 (0,20 ; 0,35)	
MRD négative^c		
Sang périphérique à la fin du traitement, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Estimation de la SSP à 3 ans à partir de la fin du traitement, % (IC à 95 %) ^e	61 (47,3 ; 75,2)	NA ^f
Estimation de la SG à 3 ans à partir de la fin du traitement, % (IC à 95 %) ^e	95 (90,0 ; 100,0)	NA ^f
IC = intervalle de confiance ; MRD = maladie résiduelle minimale (<i>minimal residual disease</i>) ; NE = non évaluable ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; NA = non applicable. ^a Dans le bras vénétoclax + rituximab, 87 et 14 événements étaient attribuables à une progression de la maladie et à un décès, contre 148 et 19 événements dans le bras bendamustine + rituximab, respectivement. ^b Dans le bras vénétoclax + rituximab, 68 et 21 événements étaient attribuables à l'instauration d'un nouveau traitement anti-leucémique et à un décès, contre 123 et 26 événements dans le bras bendamustine + rituximab, respectivement. ^c La maladie résiduelle minimale a été évaluée par réaction en chaîne par polymérase avec oligonucléotides spécifiques d'allèles (allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-RPC) et/ou par cytométrie en flux. La MRD négative était définie comme un résultat de 1 cellule LLC pour 10 ⁴ leucocytes dans l'échantillon. ^d Parmi les patients qui ont terminé le traitement par vénétoclax sans progression de la maladie (130 patients). ^e Parmi les patients qui ont terminé le traitement par vénétoclax sans progression de la maladie et qui avaient une MRD négative (83 patients). ^f Pas d'équivalent à la visite de fin de traitement dans le bras bendamustine + rituximab.		

Au total, 130 patients du bras vénétoclax + rituximab ont reçu les 2 ans de traitement par vénétoclax sans avoir progressé. Sur ces patients, le taux de SSP estimé à 3 ans post-traitement était de 51 % (IC à 95 % : 40,2 ; 61,9).

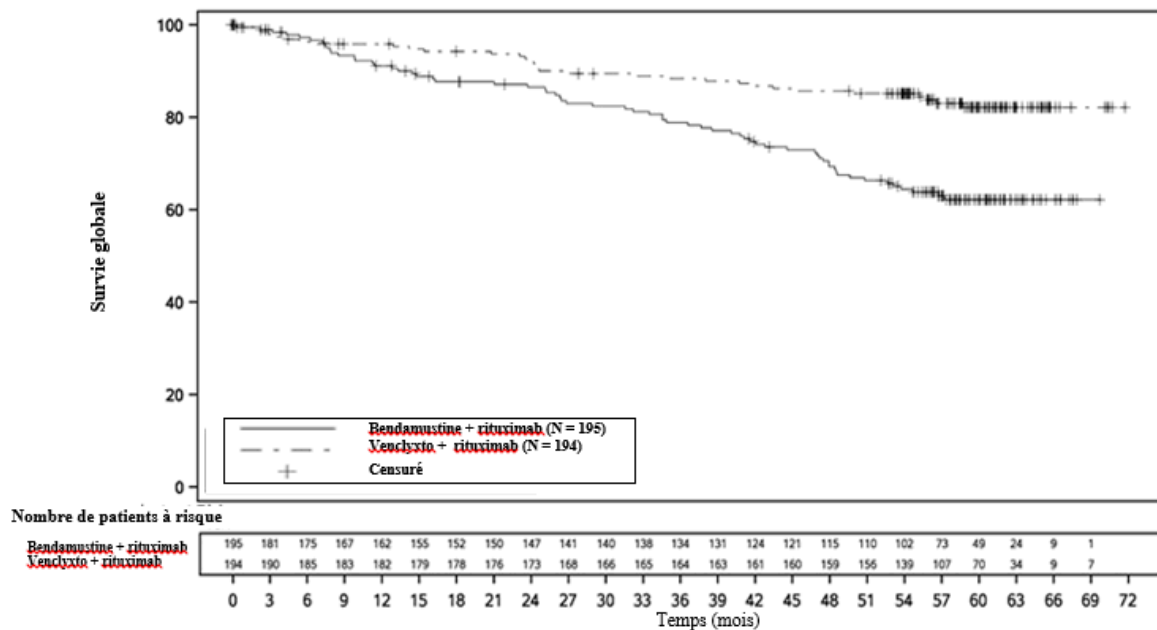
La courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur est présentée à la Figure 2.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (population en intention de traiter) dans l'étude MURANO (date de recueil des données fixée au 8 mai 2020) avec un suivi de 59 mois



La courbe de Kaplan-Meier de la survie globale est présentée à la Figure 3.

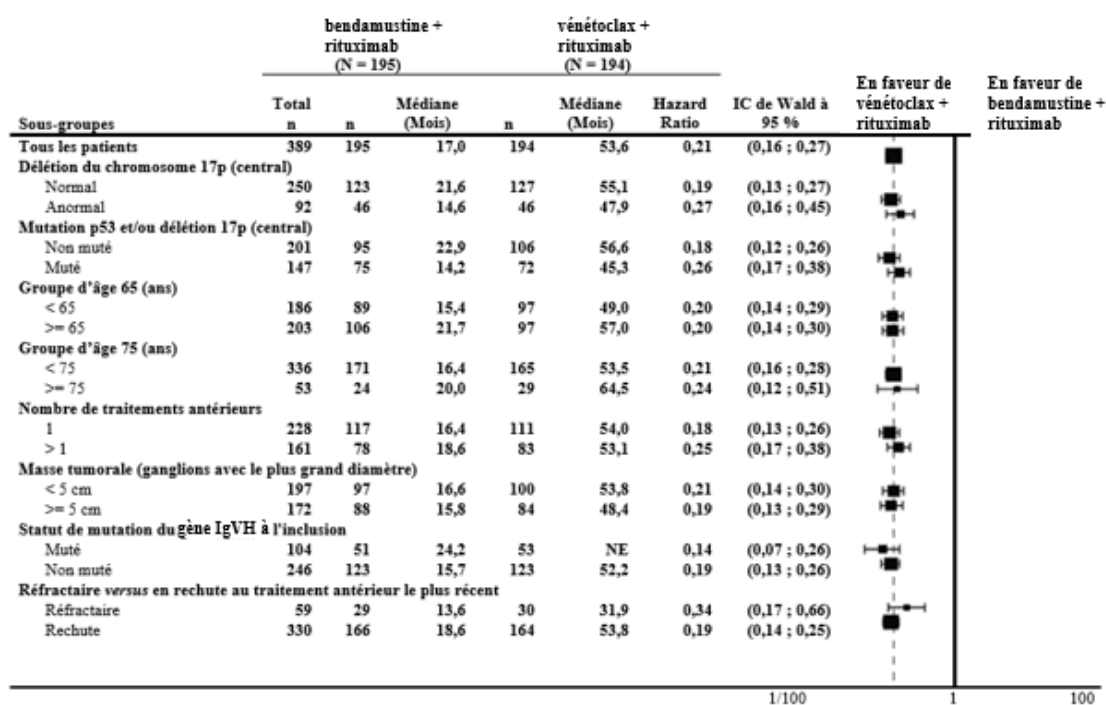
Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) dans l'étude MURANO (date de recueil des données fixée au 8 mai 2020) avec un suivi de 59 mois



Résultats des analyses en sous-groupes

Le bénéfice de SSP observé avec le vénétoclax + rituximab par rapport à la bendamustine + rituximab était systématiquement observé dans tous les sous-groupes de patients évalués, y compris chez les patients à haut risque présentant une délétion 17p/mutation *TP53* et/ou un gène *IgVH* non muté (Figure 4).

Figure 4 : Graphique en forêt de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans les sous-groupes de l'étude MURANO (date de recueil des données fixée au 8 mai 2020) avec un suivi de 59 mois



Le statut de la délétion 17p a été déterminé sur la base des résultats des examens réalisés par le laboratoire central. Le hazard ratio non stratifié est présenté sur l'axe des X avec une échelle logarithmique. NE = non évaluable.

Vénétoclax en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53 – étude M13-982

La sécurité et l'efficacité du vénétoclax chez 107 patients présentant une LLC avec délétion 17p préalablement traités ont été évaluées dans une étude multicentrique en ouvert, à bras unique (M13-982). La dose initiale était de 20 mg avec un schéma de titration de dose sur 4 à 5 semaines, la dose étant augmentée à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Les patients continuaient à recevoir du vénétoclax 400 mg une fois par jour jusqu'à l'observation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. L'âge médian était de 67 ans (37-85 ans), 65 % des patients étaient de sexe masculin et 97 % étaient caucasiens. Le délai médian depuis le diagnostic était de 6,8 ans (0,1-32 ans ; N = 106). Le nombre médian de traitements antérieurs de la LLC était de 2 (1-10 traitements) ; 49,5 % des patients avaient reçu un analogue nucléosidique, 38 % du rituximab, et 94 % un agent alkylant, dont la bendamustine (33 %). À l'inclusion, 53 % avaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm et 51 % présentaient un nombre de lymphocytes circulants ≥ 25 x 10⁹/l. Chez ces patients, 37 % (34/91) étaient réfractaires à la fludarabine, 81 % (30/37) étaient porteurs du gène *IgVH* non muté, et 72 % (60/83) de mutations de la protéine tumorale 53 (*TP53*). La durée médiane sous traitement au moment de l'évaluation était de 12 mois (de 0 à 22 mois).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le TRG évalué par un IRC selon les recommandations du NCI-WG actualisées par l'IWCLL (2008). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 12. Les données d'efficacité sont présentées pour 107 patients, avec une date de recueil des données fixée au 30 avril 2015. 51 patients supplémentaires ont été inclus dans une cohorte d'extension de sécurité. Les données d'efficacité évaluées par l'investigateur sont présentées pour 158 patients, avec une date de recueil des données ultérieure fixée au 10 juin 2016. La durée médiane de traitement pour ces 158 patients était de 17 mois (de 0 à 34 mois).

Tableau 12 : Résultats d'efficacité chez les patients présentant une LLC avec délétion 17p préalablement traités (étude M13-982)

Critère d'évaluation	Évaluation par l'IRC (N = 107) ^a	Évaluation par l'investigateur (N = 158) ^b
Date de recueil des données	30 avril 2015	10 juin 2016
TRG, % (IC 95 %)	79 (70,5 ; 86,6)	77 (69,9 ; 83,5)
RC + RCi, %	7	18
RPn, %	3	6
RP, %	69	53
DR, mois, médiane (IC 95 %)	NA	27,5 (26,5, NA)
SSP, % (IC 95 %)		
Estimation à 12 mois	72 (61,8 ; 79,8)	77 (69,1 ; 82,6)
Estimation à 24 mois	ND	52 (43 ; 61)
SSP, mois, médiane (IC 95 %)	NA	27,2 (21,9, NA)
DOPR, mois, médiane (intervalle)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
^a Un patient n'était pas porteur de la délétion 17p. ^b Inclut les 51 patients supplémentaires de la cohorte d'extension de sécurité. IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète, RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; DR = durée de la réponse ; IRC = <i>Independent Review Committee</i> ; RPn = réponse partielle nodulaire ; ND = non disponible ; NA = non atteint ; TRG = taux de réponse globale ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; DOPR = délai d'obtention d'une première réponse.		

La maladie résiduelle minimale (MRD) a été évaluée par cytométrie en flux chez 93 des 158 patients qui avaient obtenu avec le traitement par vénétoclax une RC, une RCi ou une RP avec maladie résiduelle limitée. La négativité de la MRD était définie comme un résultat inférieur à 0,0001 (< 1 cellule leucémique pour 10⁴ leucocytes dans l'échantillon). Vingt-sept pour cent des patients (42/158) avaient une MRD négative dans le sang périphérique, dont 16 patients qui avaient également une MRD négative dans la moelle osseuse.

Vénétoclax en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC en échec à un traitement par inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B – étude M14-032
 L'efficacité et la sécurité du vénétoclax chez les patients atteints de LLC préalablement traités et en échec à un traitement par ibrutinib ou idélalisib ont été évaluées au cours d'une étude de phase 2, multicentrique, non randomisée, réalisée en ouvert (M14-032). Les patients ont reçu le vénétoclax selon le schéma de titration de dose recommandé. Les patients ont ensuite poursuivi leur traitement par vénétoclax 400 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Au moment du gel des données (26 juillet 2017), 127 patients avaient été inclus et traités par vénétoclax. Parmi ceux-ci, 91 patients avaient reçu un traitement antérieur par ibrutinib (Bras A) et 36 un traitement antérieur par idélalisib (Bras B). L'âge médian était de 66 ans (de 28 à 85 ans), 70 % étaient de sexe masculin, et 92 % étaient caucasiens. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 8,3 ans de 0,3 à 18,5 ans ; N = 96). Les anomalies chromosomiques observées étaient des délétions 11q (34 %, 43/127), des délétions 17p (40 %, 50/126), des mutations TP53 (38 %, 26/68) et 78 % des patients (72/92) étaient porteurs du gène *IgVH* non muté. À l'inclusion, 41 % des patients présentaient un ou plusieurs ganglions lymphatiques ≥ 5 cm et 31 % présentaient un nombre de lymphocytes circulants ≥ 25 x 10⁹/l. Le nombre médian de traitements oncologiques antérieurs était de 4 (de 1 à 15) chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par ibrutinib, et de 3 chez ceux ayant reçu un traitement antérieur par idélalisib (intervalle : 1 à 11). Dans l'ensemble, 65 % des patients

avaient reçu un analogue nucléosidique, le rituximab dans 86 % des cas, d'autres anticorps monoclonaux dans 39 % des cas, et un agent alkylant dans 72 % des cas, dont la bendamustine (41 % des cas). Au moment de l'évaluation, la durée médiane de traitement par vénétoclax était de 14,3 mois (de 0,1 à 31,4 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG) selon les recommandations NCI-WG mises à jour par l'IWCLL. Les évaluations de la réponse ont été réalisées à 8 semaines, 24 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité évalués par l'investigateur chez les patients en échec d'un traitement antérieur par inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (étude M14-032)

Critère d'évaluation	Bras A (échec sous ibrutinib) (N = 91)	Bras B (échec sous idélalisib) (N = 36)	Total (N = 127)
TRG, % (IC à 95 %)	65 (54,1 ; 74,6)	67 (49,0 ; 81,4)	65 (56,4 ; 73,6)
RC + RCi, %	10	11	10
RPn, %	3	0	2
RP, %	52	56	53
SSP, % (IC à 95 %)			
Estimation à 12 mois	75 (64,7 ; 83,2)	80 (63,1 ; 90,1)	77 (68,1 ; 83,4)
Estimation à 24 mois	51 (36,3 ; 63,9)	61 (39,6 ; 77,4)	54 (41,8 ; 64,6)
SSP, mois, médiane (IC à 95 %)	25 (19,2 ; NA)	NA (16,4 ; NA)	25 (19,6 ; NA)
SG, % (IC à 95 %)			
Estimation à 12 mois	91 (82,8 ; 95,4)	94,2 (78,6 ; 98,5)	92 (85,6 ; 95,6)
DOPR, mois, médiane (intervalle)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Statut de la délétion 17p et/ou de la mutation <i>TP53</i>			
TRG, % (IC à 95 %)			
Oui	(n = 28) 61 (45,4 ; 74,9)	(n = 7) 58 (27,7 ; 84,8)	(n = 35) 60 (46,6 ; 73,0)
Non	(n = 31) 69 (53,4 ; 81,8)	(n = 17) 71 (48,9 ; 87,4)	(n = 48) 70 (57,3 ; 80,1)
IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; RPn = réponse partielle nodulaire ; NA = non atteint ; TRG = taux de réponse globale ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; DOPR = délai d'obtention d'une première réponse.			

Les données d'efficacité ont fait l'objet d'une évaluation complémentaire par IRC, mettant en évidence un TRG combiné de 70 % (Bras A : 70 % ; Bras B : 69 %). Un patient (en échec sous ibrutinib) a obtenu une RCi. Le TRG pour les patients porteurs de la délétion 17p et/ou de la mutation *TP53* a été de 72 % (33/46) (IC à 95 % : 56,5 ; 84,0) dans le Bras A et de 67 % (8/12) (IC à 95 % : 34,9 ; 90,1) dans le Bras B. Pour les patients sans délétion 17p et/ou mutation *TP53*, le TRG a été de 69 % (31/45) (IC à 95 % : 53,4 ; 81,8) dans le Bras A et de 71 % (17/24) (IC à 95 % : 48,9 ; 87,4) dans le Bras B.

Les valeurs médianes de SG et DR n'ont pas été atteintes avec un suivi médian d'environ 14,3 mois pour le Bras A et de 14,7 mois pour le Bras B.

Vingt-cinq pour cent des patients (32/127) avaient une MRD négative dans le sang périphérique, y compris 8 patients qui avaient également une MRD négative dans la moelle osseuse.

Leucémie aiguë myéloïde

Le vénétoclax a été étudié chez des patients adultes âgés de ≥ 75 ans ou présentant des comorbidités excluant l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction intensive d'après au moins l'un des critères suivants à l'inclusion : indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ou 3, comorbidité cardiaque ou pulmonaire sévère, insuffisance hépatique modérée, clairance de la créatinine (ClCr) < 45 ml/min ou autre comorbidité.

Vénétoclax en association avec l'azacitidine pour le traitement des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée - étude M15-656 (VIALE-A)

L'étude VIALE-A était une étude de phase III, randomisée (2/1), en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en association avec l'azacitidine chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Les patients de l'étude VIALE-A ont suivi le schéma de titration de dose quotidienne de 3 jours jusqu'à une dose finale de 400 mg une fois par jour durant le premier cycle de 28 jours de traitement (voir rubrique 4.2) puis ont reçu du vénétoclax 400 mg par voie orale une fois par jour les cycles suivants. L'azacitidine à 75 mg/m² a été administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée du Jour 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours à partir du Cycle 1 Jour 1. Pendant la phase de titration, les patients ont reçu une prophylaxie du SLT et ont été hospitalisés pour surveillance. Lorsque l'évaluation médullaire confirmait une rémission, définie comme moins de 5 % de blastes leucémiques avec une cytopénie de grade 4 à la suite du Cycle 1 du traitement, l'administration du vénétoclax ou du placebo était interrompue jusqu'à 14 jours ou jusqu'à l'obtention d'un NAN ≥ 500 /microlitre et d'une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^3$ /microlitre. Pour les patients dont la maladie était résistante à la fin du Cycle 1, une évaluation médullaire a été réalisée après le Cycle 2 ou 3, et lorsque cela était cliniquement indiqué. L'azacitidine a été reprise le même jour que le vénétoclax ou le placebo à la suite de l'interruption (voir rubrique 4.2). Une réduction de la dose d'azacitidine a été mise en place dans l'étude clinique pour la gestion de la toxicité hématologique (voir Résumé des Caractéristiques du Produit de l'azacitidine). Les patients ont continué à recevoir des cycles de traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Au total, 431 patients ont été randomisés : 286 dans le bras vénétoclax + azacitidine et 145 dans le bras placebo + azacitidine. Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les deux bras. Globalement, l'âge médian était de 76 ans (intervalle : 49 à 91 ans), 76 % des patients étaient blancs, 60 % étaient des hommes, et l'indice de performance de l'ECOG à l'inclusion était de 0 ou 1 pour 55 % des patients, 2 pour 40 % et 3 pour 5 %. 75 % des patients étaient atteints d'une LAM *de novo* et 25 % d'une LAM secondaire. À l'inclusion, le taux de blastes médullaires était < 30 % pour 29 % des patients, compris entre ≥ 30 % et < 50 % pour 22 %, et ≥ 50 % pour 49 %. Un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable était présent chez 63 % et 37 % des patients, respectivement. Les mutations suivantes ont été identifiées : mutations *TP53* chez 21 % (52/249), mutation *IDH1* et/ou *IDH2* chez 24 % (89/372), 9 % (34/372) avec une mutation *IDH1*, 16 % (58/372) avec *IDH2*, 16 % (51/314) avec *FLT3*, et 18 % (44/249) avec *NPM1*.

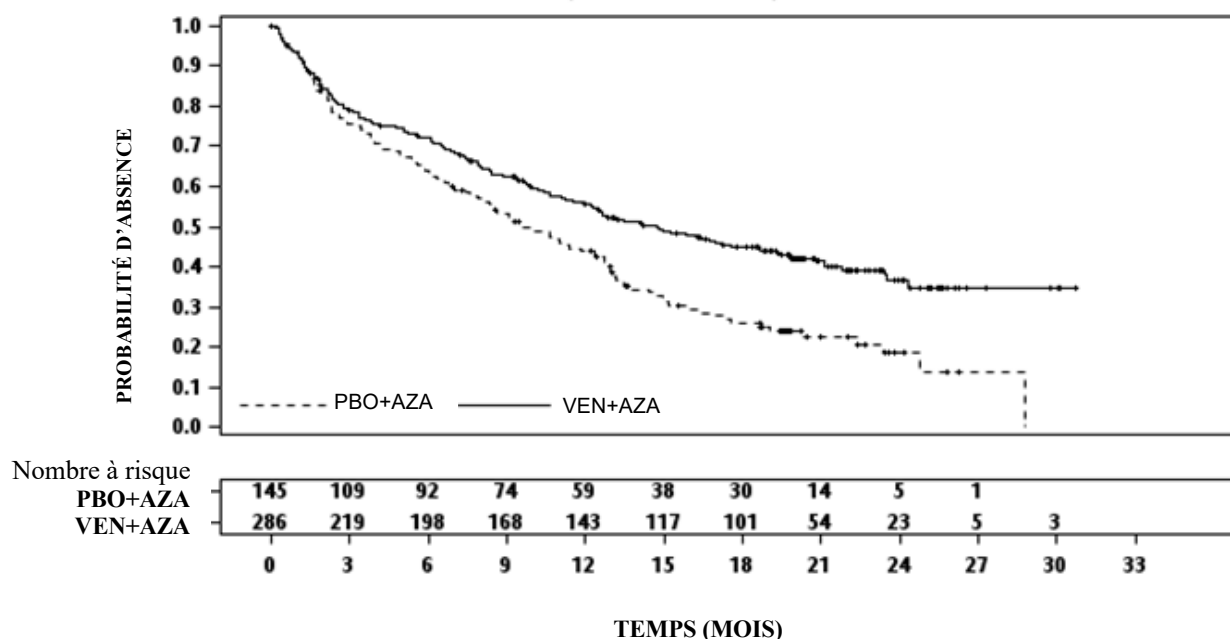
Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité de l'étude étaient la survie globale (SG), évaluée depuis la date de randomisation jusqu'au décès toutes causes confondues, et le taux de RC composite (réponse complète + réponse complète avec récupération hématologique incomplète [RC + RCi]). Le suivi médian global au moment de l'analyse était de 20,5 mois (intervalle : $< 0,1$ à 30,7 mois).

Le traitement par vénétoclax + azacitidine a mis en évidence une réduction de 34 % du risque de décès par rapport au traitement par placebo + azacitidine ($p < 0,001$). Les résultats sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude VIALE-A

Critère d'évaluation	Vénétoclax + azacitidine	Placebo + azacitidine
Survie globale ^a	(N = 286)	(N = 145)
Nombre d'événements, n (%)	161 (56)	109 (75)
Survie médiane ^a , mois (IC à 95 %)	14,7 (11,9 ; 18,7)	9,6 (7,4 ; 12,7)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,66 (0,52 ; 0,85)	
Valeur de p ^b	< 0,001	
Taux de RC + RCi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(IC à 95 %)	(57 ; 73)	(16 ; 36)
Valeur de p ^d	< 0,001	
<p>IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète, définie comme une numération absolue des neutrophiles > 1 000/microlitre, une numération plaquettaire > 100 000/microlitre, une indépendance transfusionnelle en globules rouges et un taux de blastes médullaires < 5 %. Absence de blastes circulants et de blastes avec corps d'Auer, absence de maladie extramédullaire ; RCi = réponse complète avec récupération hématologique incomplète.</p> <p>^a Estimation de Kaplan-Meier au moment de la seconde analyse intermédiaire (date de recueil des données fixée au 4 janvier 2020).</p> <p>^b L'estimation du hazard ratio (vénétoclax + azacitidine <i>versus</i> placebo + azacitidine) est basée sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) et de l'âge (18 à < 75 ; ≥ 75) attribué lors de la randomisation ; valeur de p basée sur un test de log-rank stratifié en fonction des mêmes facteurs.</p> <p>^c Le taux de RC + RCi est issu d'une analyse intermédiaire prévue des 226 premiers patients randomisés avec 6 mois de suivi au moment de la première analyse intermédiaire (date de recueil des données fixée au 1er octobre 2018).</p> <p>^d La valeur de p est issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'âge (18 à < 75 ; ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) attribué lors de la randomisation.</p>		

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude VIALE-A



Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Critères supplémentaires d'évaluation de l'efficacité dans l'étude VIALE-A

Critère d'évaluation	Vénétoclax + azacitidine N = 286	Placebo + azacitidine N = 145
Taux de RC n (%) (IC à 95 %) Valeur de p ^a DR médiane ^b , mois (IC à 95 %)	105 (37) (31 ; 43)	26 (18) (12 ; 25)
	< 0,001	
Taux de RC + RCi n (%) (IC à 95 %) DR médiane ^b , mois (IC à 95 %)	17,5 (15,3 ; -)	13,3 (8,5 ; 17,6)
Taux de RC + RCi à l'instauration du Cycle 2, n (%) (IC à 95 %) Valeur de p ^a	124 (43) (38 ; 49)	11 (8) (4 ; 13)
	< 0,001	
Taux d'indépendance transfusionnelle, plaquettes n (%) (IC à 95 %) Valeur de p ^a	196 (69) (63 ; 74)	72 (50) (41 ; 58)
	< 0,001	
Taux d'indépendance transfusionnelle, globules rouges n (%) (IC à 95 %) Valeur de p ^a	171 (60) (54 ; 66)	51 (35) (27 ; 44)
	< 0,001	

Taux de réponse avec MRD chez les RC + RCi ^d		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(IC à 95 %)	(19 ; 29)	(4 ; 13)
Valeur de p ^a	< 0,001	
Survie sans événement	191 (67)	122 (84)
Nombre d'événements, n (%)	9,8	7,0
SSE médiane ^e , mois (IC à 95 %)	(8,4 ; 11,8)	(5,6 ; 9,5)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^c	0,63 (0,50 ; 0,80)	
Valeur de p ^c	< 0,001	

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération hématologique incomplète ; DR = durée de réponse ; SSE = survie sans événement ; MRD = maladie résiduelle minimale/mesurable (*minimal/measurable residual disease*) ; n = nombre de réponses ou nombre d'événements ; - = non atteint.

La RC (réponse complète) a été définie comme une numération absolue des neutrophiles > 1 000/microlitre, une numération plaquettaire > 100 000/microlitre, une indépendance transfusionnelle en globules rouges et un taux de blastes médullaires < 5 %. Absence de blastes circulants et de blastes avec corps d'Auer, absence de maladie extramédullaire.

L'indépendance transfusionnelle a été définie comme une période d'au moins 56 jours consécutifs (≥ 56 jours) sans transfusion après la première dose du médicament à l'étude, et pendant ou avant la dernière dose du médicament à l'étude + 30 jours, ou avant la rechute ou la progression de la maladie, ou avant l'instauration d'un traitement ultérieur suite à l'étude, selon la première de ces éventualités.

^a La valeur de p est issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'âge (18 à < 75 ; ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) attribué lors de la randomisation.

^b La DR (durée de réponse) a été définie comme le temps entre la première réponse de RC pour la DR de RC, ou entre la première réponse de RC ou de RCi pour la DR de RC + RCi jusqu'à la date de confirmation de première rechute morphologique ou de progression de la maladie, ou de décès dû à une progression de la maladie, selon la première de ces éventualités. La DR médiane est issue d'une estimation de Kaplan-Meier.

^c L'estimation du hazard ratio (vénétoclax + azacitidine *versus* placebo + azacitidine) est basée sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de l'âge (18 à < 75 ; ≥ 75) et du risque cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) attribué lors de la randomisation ; valeur de p basée sur un test de log-rank stratifié en fonction des mêmes facteurs.

^d Le taux de réponse avec MRD chez les RC + RCi est défini comme le pourcentage de patients obtenant une RC ou une RCi et démontrant une réponse caractérisée par une MRD < 10⁻³ blastes médullaires, déterminée par une méthode centrale standardisée de cytométrie en flux multicouleurs.

^e Estimation de Kaplan-Meier.

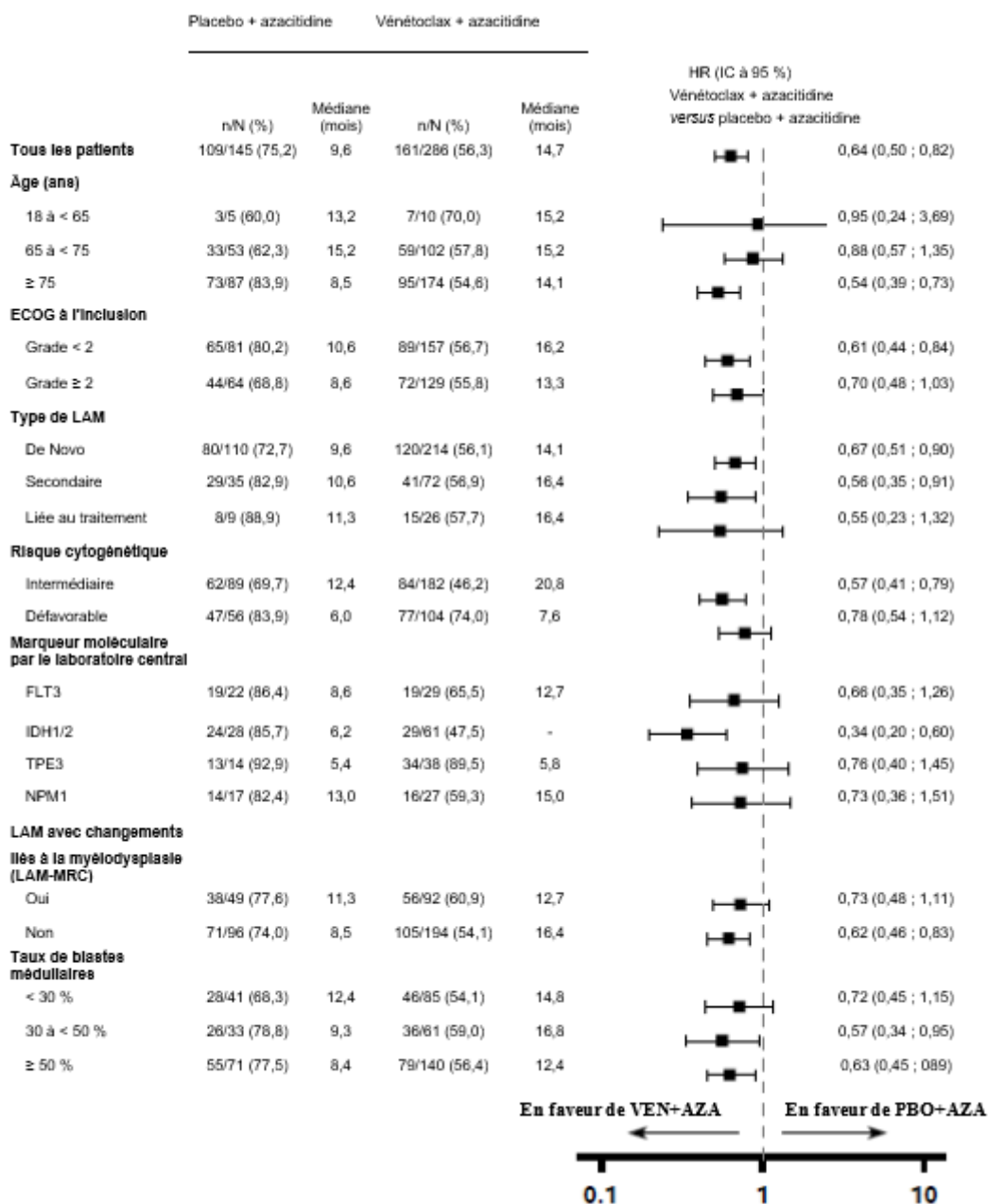
Parmi les patients présentant la mutation *FLT3*, les taux de RC + RCi étaient de 72 % (21/29 ; [IC à 95 % : 53 ; 87]) et de 36 % (8/22 ; [IC à 95 % : 17 ; 59]) dans les bras vénétoclax + azacitidine et placebo + azacitidine, respectivement (p = 0,021).

Parmi les patients présentant les mutations *IDH1/IDH2*, les taux de RC + RCi étaient de 75 % (46/61 ; [IC à 95 % : 63 ; 86]) et de 11 % (3/28 ; [IC à 95 % : 2 ; 28]) dans les bras vénétoclax + azacitidine et placebo + azacitidine, respectivement (p < 0,001).

Parmi les patients qui étaient dépendants des transfusions de globules rouges à l'inclusion et qui ont été traités par vénétoclax + azacitidine, 49 % (71/144) sont devenus indépendants des transfusions. Parmi les patients qui étaient dépendants des transfusions de plaquettes à l'inclusion et qui ont été traités par vénétoclax + azacitidine, 50 % (34/68) sont devenus indépendants des transfusions.

Le délai médian d'obtention d'une première réponse de RC ou de RCi était de 1,3 mois (intervalle : 0,6 à 9,9 mois) avec le traitement par vénétoclax + azacitidine. Le délai médian d'obtention de la meilleure réponse de RC ou de RCi était de 2,3 mois (intervalle : 0,6 à 24,5 mois).

Figure 6 : Graphique en forêt de la survie globale dans les sous-groupes de l'étude VIALE-A



- = non atteint.

Pour le critère d'évaluation secondaire prédéfini de la SG dans le sous-groupe présentant la mutation *IDH1/2*, $p < 0,0001$ (test de log-rank non stratifié).

Le hazard ratio (HR) non stratifié est présenté sur l'axe des X avec une échelle logarithmique.

Vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine pour le traitement des patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée - étude M14-358

L'étude M14-358 était une étude clinique de phase I/II non randomisée sur le vénétoclax en association avec l'azacitidine ($n = 84$) ou la décitabine ($n = 31$) chez des patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. Les patients ont reçu le vénétoclax selon un schéma de titration de dose quotidienne jusqu'à une dose finale de 400 mg une fois par jour. Dans l'étude M14-358, l'administration de l'azacitidine était similaire à celle de l'étude

randomisée VIALE-A. La décitabine à 20 mg/m² a été administrée par voie intraveineuse du Jour 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours à partir du Cycle 1 Jour 1.

Le suivi médian était de 40,4 mois (intervalle : 0,7 à 42,7 mois) pour le traitement par vénétoclax + décitabine.

L'âge médian des patients traités par vénétoclax + décitabine était de 72 ans (intervalle : 65 à 86 ans), 87 % étaient blancs, 48 % étaient des hommes et 87 % présentaient un indice de performance de l'ECOG de 0 ou 1. Le taux de RC + RCi était de 74 % (IC à 95 % : 55 ; 88) en association avec la décitabine.

Patients âgés

Sur les 194 patients atteints de LLC préalablement traités ayant reçu le vénétoclax en association avec le rituximab, 50 % étaient âgés de 65 ans et plus.

Sur les 107 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes d'efficacité dans l'étude M13-982, 57 % étaient âgés de 65 ans et plus. Sur les 127 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes d'efficacité dans l'étude M14-032, 58 % étaient âgés de 65 ans et plus.

Sur les 352 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes de sécurité dans 3 essais en ouvert en monothérapie, 57 % étaient âgés de 65 ans et plus.

Sur les 283 patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et traités dans l'étude clinique VIALE-A (bras vénétoclax + azacitidine), 96 % avaient ≥ 65 ans et 60 % avaient ≥ 75 ans.

Sur les 31 patients traités par vénétoclax en association avec la décitabine dans l'étude clinique M14-358, 100 % avaient ≥ 65 ans et 26 % avaient ≥ 75 ans.

Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes du profil de tolérance ou d'efficacité entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes dans les études en association et en monothérapie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Venclyxto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Venclyxto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de LAM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administrations orales répétées, la concentration plasmatique maximale de vénétoclax est atteinte 5 à 8 heures post-dose. L'ASC à l'état d'équilibre du vénétoclax augmente proportionnellement dans l'éventail de doses de 150 à 800 mg. Après administration avec un repas hypolipidique, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre (± écart-type) du vénétoclax est de 2,1 ± 1,1 µg/mL et l'ASC₂₄ de 32,8 ± 16,9 µg•h/mL avec la dose de 400 mg une fois par jour.

Effet des aliments

L'exposition au vénétoclax est augmentée d'environ 3,4 fois après administration avec un repas hypolipidique, et de 5,1 à 5,3 fois après administration avec un repas hyperlipidique par rapport à l'administration à jeun. Il est recommandé de prendre le vénétoclax au cours d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le vénétoclax est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines, la fraction libre dans le plasma étant inférieure à 0,01 % dans l'intervalle de concentrations micromolaires de 1 à 30 (0,87 à 26 µg/mL). Le rapport moyen entre les concentrations sanguines/plasmatiques est de 0,57. Selon une analyse de population, le volume apparent de distribution (VD_{ss}/F) estimé du vénétoclax est de 256 à 321 litres.

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le vénétoclax est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. M27 a été identifié comme le principal métabolite dans le plasma, avec une activité inhibitrice contre BCL-2 au moins 58 fois plus faible que celle du vénétoclax *in vitro*.

Études d'interaction in vitro

Administration concomitante avec des substrats des CYP et des UGT

Des études *in vitro* ont indiqué que le vénétoclax n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le vénétoclax est un inhibiteur faible des CYP2C8, CYP2C9 et UGT1A1 *in vitro*, mais il n'est pas attendu qu'il entraîne une inhibition cliniquement pertinente de ces enzymes. Le vénétoclax n'est pas un inhibiteur des UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7.

Administration concomitante avec des substrats/inhibiteurs des transporteurs

Le vénétoclax est un substrat et un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP et un inhibiteur faible d'OATP1B1 *in vitro* (voir Rubrique 4.5). Il n'est pas attendu d'effet inhibiteur du vénétoclax sur OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Selon une analyse de population, la demi-vie d'élimination terminale estimée du vénétoclax est d'environ 26 heures. Le vénétoclax présente une accumulation faible, avec un coefficient d'accumulation de 1,30-1,44. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de vénétoclax radio-marqué au [¹⁴C] chez des sujets sains, plus de 99,9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et moins de 0,1 % de la dose a été éliminé dans les urines en 9 jours. Le vénétoclax sous forme inchangée représentait 20,8 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les fèces. La pharmacocinétique du vénétoclax ne change pas au cours du temps.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 321 sujets présentant une insuffisance rénale légère ($ClCr \geq 60$ et < 90 mL/min), 219 sujets présentant une insuffisance rénale modérée ($ClCr \geq 30$ et < 60 mL/min), 5 sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($ClCr \geq 15$ et < 30 mL/min) et 224 sujets ayant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 90$ mL/min), les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La pharmacocinétique du vénétoclax n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une $ClCr < 15$ mL/min ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 74 sujets présentant une insuffisance hépatique légère, 7 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et 442 sujets ayant une fonction hépatique normale, les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. L'insuffisance hépatique légère était définie comme un taux de bilirubine totale normal et un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) > limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN, l'insuffisance hépatique modérée comme un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 x LSN et l'insuffisance hépatique sévère comme un taux de bilirubine totale > 3,0 x LSN.

Dans une étude sur l'insuffisance hépatique, la C_{max} et l'ASC de vénétoclax chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n=6) ou modérée (Child-Pugh B ; n=6) étaient similaires à celles des patients présentant une fonction hépatique normale, après avoir reçu une dose unique de 50 mg de vénétoclax. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ; n=5), la C_{max} moyenne de vénétoclax était similaire à celle des patients présentant une fonction hépatique normale mais l'ASC_{inf} était en moyenne 2,7 fois plus élevée que l'ASC_{inf} chez les patients présentant une fonction hépatique normale (valeur d'ASC allant de 0 à 5 fois plus élevée) (voir rubrique 4.2).

Effets de l'âge, du sexe, du poids et de l'origine ethnique

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et le poids n'ont pas d'influence sur la clairance du vénétoclax. L'exposition est 67 % plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients non asiatiques. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les toxicités observées dans les études effectuées chez l'animal avec le vénétoclax étaient des réductions dose-dépendantes des lymphocytes et du volume érythrocytaire. Les deux effets ont été réversibles après l'arrêt du traitement par vénétoclax, avec une récupération des lymphocytes 18 semaines après le traitement. Les lymphocytes B et T étaient affectés, mais les diminutions les plus significatives concernaient les lymphocytes B.

Le vénétoclax a également provoqué une nécrose ciblée sur différents tissus, dont la vésicule biliaire et le pancréas exocrine, sans signes de rupture de l'intégrité tissulaire ou de dysfonctionnement de l'organe : ces anomalies étaient d'ampleur minimale à légère.

Après environ 3 mois d'administration quotidienne chez le chien, le vénétoclax a induit un blanchiment progressif de la fourrure, dû à la perte de mélanine dans le poil.

Carcinogénicité/génotoxicité

Le vénétoclax et le métabolite humain majeur M27 n'ont pas été carcinogènes dans une étude de carcinogénicité sur souris transgénique de 6 mois (Tg.rasH2) à des doses orales atteignant 400 mg/kg/jour de vénétoclax et à un niveau de dose unique de 250 mg/kg/jour de M27. Les marges d'exposition (ASC), comparativement à l'ASC clinique à 400 mg/jour, ont été multipliées par 2 environ pour le vénétoclax et par 5,8 environ pour M27.

Le vénétoclax ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de mutagénicité sur cellules bactériennes, dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Le métabolite M27 n'a pas montré de génotoxicité dans les tests de mutagénicité sur cellules bactériennes et d'aberrations chromosomiques.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études de la fertilité et du développement embryonnaire précoce effectuées chez la souris mâle et femelle. Une toxicité testiculaire (perte de

cellules germinales) a été observée au cours des études de toxicité générale chez le chien à des expositions représentant 0,5 à 18 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg. La réversibilité de cette anomalie n'a pas été démontrée.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal, chez la souris, le vénétoclax a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et à une diminution du poids des fœtus à des expositions représentant 1,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg. Le métabolite humain majeur M27 a été associé à une perte post-implantatoire et à des résorptions à des expositions correspondant à environ 9 fois l'exposition de l'ASC de M27 chez l'homme à une dose de 400 mg de vénétoclax. Chez le lapin, le vénétoclax a induit une toxicité maternelle, mais pas de toxicité fœtale à des expositions représentant 0,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à une dose de 400 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Venclyxto 10 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Copovidone (K28)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Fumarate de stéaryle sodique
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune (E172)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Copovidone (K28)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Fumarate de stéaryle sodique
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto 100 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Copovidone (K28)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Polysorbate 80 (E433)

Fumarate de stéaryle sodique

Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 (ii))

Pelliculage

Oxyde de fer jaune (E172)

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Venclyxto 10 mg, comprimés pelliculés

2 ans.

Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés

2 ans.

Venclyxto 100 mg, comprimés pelliculés

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Venclyxto comprimé pelliculé est présenté dans des plaquettes en PVC/PE/PCTFE avec pellicule en aluminium contenant 1, 2 ou 4 comprimés pelliculés.

Venclyxto 10 mg, comprimé

Les comprimés pelliculés sont présentés en boîtes contenant 10 ou 14 comprimés (en plaquettes de 2 comprimés).

Venclyxto 50 mg, comprimé

Les comprimés pelliculés sont présentés en boîtes contenant 5 ou 7 comprimés (en plaquettes de 1 comprimé).

Venclyxto 100 mg, comprimé

Les comprimés pelliculés sont présentés en boîtes contenant 7 (en plaquettes de 1 comprimé) ou 14 comprimés (en plaquettes de 2 comprimés) ; ou en conditionnement multiple contenant 112 comprimés (4 x 28 comprimés (en plaquettes de 4 comprimés)).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 décembre 2016
Date du dernier renouvellement : 6 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant l'utilisation de Venclyxto dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du programme pédagogique, notamment les supports de communication, les modalités de diffusion et tous les autres aspects du programme.

Le programme éducationnel vise à :

- informer les hématologues sur le risque de SLT, sur le strict respect du schéma de titration de dose et sur les mesures de réduction du risque de SLT applicables à Venclyxto, dans la version actualisée du RCP ;
- indiquer aux hématologues de remettre à chaque patient la carte Patient sur laquelle figure une liste des symptômes du SLT, afin qu'en cas d'apparition, le patient consulte

immédiatement un médecin et adopte les comportements pour éviter la survenue d'un SLT.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que, dans chaque État membre où Venclyxto est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Venclyxto ont accès/reçoivent le matériel éducationnel suivant :

- Supports éducationnels destinés aux médecins
- Information destinée aux patients

Supports pédagogiques destinés aux médecins :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Carte Patient
- **Carte Patient :**
 - Coordonnées du médecin prescripteur du vénétoclax et du patient concerné
 - Instruction à l'intention des patients sur la manière de réduire le risque de SLT
 - Liste des symptômes du SLT, afin d'inciter les patients à prendre des mesures telles que la consultation immédiate d'un médecin en cas de survenue
 - Consignes à l'intention du patient de garder la carte Patient sur lui en permanence et de la présenter aux professionnels de santé impliqués dans son parcours de soins (c.-à-d. professionnels de santé en cas de soins urgents, etc...)
 - Informations sur le risque de SLT associé au traitement par vénétoclax, à l'intention des professionnels de santé chargés de la prise en charge du patient

Information destinée aux patients :

- Notice

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 5 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 7 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 10 mg, comprimé
vénétoclax

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (comme le logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 5 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

5 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 7 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 50 mg, comprimé
vénétoclax

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (comme le logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 7 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 100 mg, comprimé
vénétoclax

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (comme le logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (boîte pour 7 jours)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau le **matin** au cours d'un repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique
« Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR Conditionnement multiple (avec cadre bleu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 112 comprimés pelliculés (4 x 28)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique « Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR conditionnement multiple (sans cadre bleu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre votre dose avec de l'eau au même moment chaque jour au cours d'un repas.
Lire la notice avant utilisation. Il est important de suivre toutes les instructions figurant à la rubrique « Comment prendre » de la notice.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1138/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

venclxyto 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé
Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé
Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé
vénétoclax

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Venclyxto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Venclyxto
3. Comment prendre Venclyxto
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Venclyxto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Venclyxto et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Venclyxto

Venclyxto est un médicament contre le cancer qui contient la substance active vénétoclax. Il appartient à un groupe de médicaments appelé « inhibiteurs de BCL-2 ».

Dans quel cas Venclyxto est-il utilisé

Venclyxto est utilisé pour traiter les patients atteints :

- d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC). Venclyxto peut vous être administré en association avec d'autres médicaments ou seul.
- d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Venclyxto sera administré en association avec d'autres médicaments.

La LLC est un type de cancer touchant les globules blancs appelés « lymphocytes » et les ganglions lymphatiques. Dans la LLC, les lymphocytes se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps, et par conséquent s'accumulent en quantité excessive dans le sang.

La LAM est un type de cancer touchant les globules blancs appelés « cellules myéloïdes ». Dans la LAM, ces cellules myéloïdes se multiplient et se développent très rapidement dans la moelle osseuse et le sang. Elles deviennent par conséquent trop nombreuses dans le sang alors que les globules rouges deviennent insuffisants.

Comment Venclyxto agit-il

Venclyxto agit en inhibant une protéine (en bloquant son action) présente dans l'organisme appelée « BCL-2 ». Cette protéine aide les cellules cancéreuses à survivre. Le fait de bloquer cette protéine

aide à tuer les cellules cancéreuses et à diminuer leur nombre. Cela ralentit également l'aggravation de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Venclyxto

Ne prenez jamais Venclyxto :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous souffrez d'une LLC et vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous lorsque vous commencez votre traitement et pendant que votre dose est augmentée progressivement (généralement sur 5 semaines), car des effets graves et engageant le pronostic vital peuvent survenir lorsque Venclyxto est pris avec ces médicaments :
 - itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole utilisés pour traiter les infections fongiques (mycoses) ;
 - clarithromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes ;
 - ritonavir, utilisé pour traiter l'infection par le VIH.

Une fois que votre dose de Venclyxto aura été augmentée jusqu'à atteindre la dose maximale habituelle, demandez à votre médecin si vous pouvez recommencer à prendre ces médicaments.

- si vous prenez un médicament à base de plantes appelé millepertuis, utilisé pour traiter la dépression. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Venclyxto.

Il est important de signaler à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère tous les médicaments que vous prenez, incluant les médicaments sur prescription et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. Il pourra être nécessaire que votre médecin arrête certains médicaments lorsque vous commencez à prendre Venclyxto et pendant les premiers jours ou semaines lorsque votre dose est augmentée jusqu'à la dose maximale habituelle.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Venclyxto :

- si vous avez des problèmes de rein car votre risque de développer un effet indésirable appelé syndrome de lyse tumorale peut être augmenté ;
- si vous avez des problèmes de foie car ceux-ci peuvent augmenter votre risque de développer des effets indésirables. Votre médecin pourrait réduire votre dose de Venclyxto
- si vous pensez que vous pouvez avoir une infection ou si vous avez eu une infection trainante ou des infections répétées ;
- si vous devez vous faire vacciner.

Si l'un de ces cas vous concerne, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Syndrome de lyse tumorale

Certaines personnes peuvent avoir des taux anormaux de certains sels présents dans l'organisme (tels que le potassium et l'acide urique) dans leur sang à cause de la dégradation rapide des cellules cancéreuses au cours du traitement. Cela peut entraîner des modifications de la fonction rénale, des battements cardiaques irréguliers, ou des convulsions. Cela s'appelle un syndrome de lyse tumorale (SLT). Le risque de SLT est présent pendant les premiers jours ou semaines de traitement par Venclyxto, lors de l'augmentation de votre dose.

Si vous présentez une LLC

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère préconisera des analyses de sang pour détecter un SLT.

Votre médecin vous prescrira également des médicaments pour éviter l'accumulation d'acide urique dans votre organisme avant le début du traitement par Venclyxto.

Le fait de boire abondamment de l'eau, au moins 1,5 à 2 litres par jour, contribue à éliminer de votre organisme les produits de dégradation des cellules cancéreuses par les urines et peut diminuer votre risque de développer un SLT (voir rubrique 3).

Si vous présentez l'un des symptômes de SLT décrits à la rubrique 4, informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous présentez un risque de SLT, vous pourrez être hospitalisé(e) pour que des liquides puissent vous être administrés par voie intraveineuse si nécessaire, que les analyses de sang soient réalisées plus souvent et pour détecter des effets indésirables. Cela permet de déterminer si vous pouvez continuer à prendre ce médicament en toute sécurité.

Si vous présentez une LAM

Vous pourrez être hospitalisé(e) et votre médecin ou infirmier/ère s'assurera que vous êtes suffisamment hydraté(e), vous donnera des médicaments pour éviter l'accumulation d'acide urique dans votre organisme et préconisera des analyses de sang avant le début du traitement par Venclyxto, pendant la phase d'augmentation de dose et au début de la prise de la dose complète.

Enfants et adolescents

Venclyxto ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, car il n'a pas été étudié dans ces populations.

Autres médicaments et Venclyxto

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car ils peuvent augmenter ou diminuer la concentration de vénétoclax dans votre sang :

- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (mycoses) – fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole
- des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes – ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, nafcilline ou rifampicine
- des médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives ou pour traiter l'épilepsie – carbamazépine, phénytoïne
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH – éfavirenz, étravirine, ritonavir
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine (angor) – diltiazem, vérapamil
- des médicaments pour diminuer les taux de cholestérol dans le sang – cholestyramine, colestipol, colesevelam
- un médicament utilisé pour traiter une maladie pulmonaire appelée hypertension artérielle pulmonaire – bosentan
- un médicament utilisé pour traiter un trouble du sommeil (narcolepsie) appelé modafinil
- un médicament à base de plante appelé millepertuis

Votre médecin pourra modifier votre dose de Venclyxto.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car Venclyxto peut modifier la façon dont ils agissent :

- des médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, tels que la warfarine ou le dabigatran
- un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques appelé digoxine
- un médicament utilisé pour traiter le cancer appelé évérolimus

- un médicament utilisé pour éviter les rejets de greffe d'organe appelé sirolimus
- des médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang appelés statines

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, les médicaments et les compléments alimentaires à base de plantes. En effet, Venclyxto peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Venclyxto agit.

Venclyxto avec des aliments et boissons

Ne consommez pas de produits à base de pamplemousse, des oranges amères ou des caramboles pendant le traitement par Venclyxto ; cela inclut la consommation des fruits, des jus de fruit ou la prise de compléments alimentaires pouvant contenir ces fruits, car ils peuvent augmenter la concentration de vénétoclax dans votre sang.

Grossesse

- Vous ne devez pas être enceinte pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.
- Venclyxto ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données concernant la sécurité du vénétoclax chez la femme enceinte.

Contraception

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après le traitement par Venclyxto pour éviter une grossesse. Si vous utilisez une contraception hormonale (pilule ou dispositifs), vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) car l'effet des pilules et des dispositifs de contraception hormonale peut être modifié par Venclyxto.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament. On ne sait pas si la substance active de Venclyxto passe dans le lait maternel.

Fertilité

D'après les études menées chez l'animal, Venclyxto peut provoquer une infertilité chez les hommes (nombre faible ou absence de spermatozoïdes). Cela peut affecter votre capacité à concevoir un enfant. Demandez conseil à votre médecin au sujet de la conservation du sperme avant de commencer votre traitement par Venclyxto.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir de la fatigue ou des étourdissements après la prise de Venclyxto, ce qui peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou des outils.

3. Comment prendre Venclyxto

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Posologie

Si vous présentez une LLC

Vous commencerez le traitement par Venclyxto à une faible dose pendant une semaine. Votre médecin augmentera progressivement la dose pendant les 4 semaines suivantes jusqu'à la dose maximale habituelle. Pendant les 4 premières semaines, vous recevrez une nouvelle boîte chaque semaine.

- la dose initiale est de 20 mg (deux comprimés de 10 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
- la dose sera augmentée à 50 mg (un comprimé de 50 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
- la dose sera augmentée à 100 mg (un comprimé de 100 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
- la dose sera augmentée à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
- la dose sera augmentée à 400 mg (quatre comprimés de 100 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
 - Si vous recevez le traitement par Venclyxto seul, vous continuerez le traitement à la dose de 400 mg par jour, qui est la dose habituelle, aussi longtemps que nécessaire.
 - Si vous recevez le traitement par Venclyxto en association avec le rituximab, vous recevrez la dose de 400 mg par jour pendant 24 mois.
- Si vous recevez le traitement par Venclyxto en association avec l'obinutuzumab, vous recevrez la dose de 400 mg par jour pendant environ 10 mois.

En raison des effets indésirables, votre dose pourrait avoir besoin d'être ajustée. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous convient le mieux.

Si vous présentez une LAM

Vous commencerez le traitement par Venclyxto par une dose plus faible. Votre médecin augmentera progressivement la dose chaque jour pendant les 3 premiers jours. Après 3 jours, vous prendrez la dose complète habituelle. La dose (comprimés) est à prendre une fois par jour.

Les doses sont présentées dans le tableau ci-dessous

Jour	Dose quotidienne de Venclyxto
1	100 mg (un comprimé de 100 mg)
2	200 mg (deux comprimés de 100 mg)
3 et au-delà	400 mg (quatre comprimés de 100 mg)

Votre médecin vous donnera Venclyxto accompagné d'un autre médicament (l'azacitidine ou la décitabine).

Vous pourrez poursuivre le traitement par Venclyxto à la dose complète sauf en cas d'aggravation de votre LAM ou si vous ne pouvez plus prendre Venclyxto à cause d'effets indésirables graves.

Comment prendre Venclyxto

- Prenez les comprimés pendant un repas, environ à la même heure chaque jour
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau
- Ils ne doivent pas être croqués, écrasés ou fractionnés
- Au cours des premiers jours ou semaines de traitement durant lesquels vous augmentez la dose, vous devez prendre le(s) comprimé(s) le matin pour faciliter vos prises de sang, si nécessaire

En cas de vomissements après avoir pris Venclyxto, ne prenez pas une autre dose le même jour. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. Si vous avez des problèmes en prenant ce médicament, parlez-en à votre médecin.

Boire beaucoup d'eau

Si vous présentez une LLC

Il est très important de boire beaucoup d'eau pendant le traitement par Venclyxto au cours des 5 premières semaines de traitement. Cela contribuera à éliminer de votre sang les produits de dégradation des cellules cancéreuses par les urines.

Vous devez commencer à boire au moins 1,5 à 2 litres d'eau par jour, deux jours avant le début du traitement par Venclxyto. Cette quantité de liquide peut également inclure d'autres boissons non alcoolisées et non caféinées, mais pas de jus de pamplemousse, d'orange amère ou de carambole. Vous devez continuer à boire au moins 1,5 à 2 litres d'eau le jour où vous commencez le traitement par Venclxyto. Buvez la même quantité d'eau (au moins 1,5 à 2 litres par jour) pendant les deux jours avant et le jour de l'augmentation de votre dose.

Si votre médecin considère que vous présentez un risque de SLT, vous pourrez être hospitalisé(e) afin que des liquides supplémentaires puissent vous être administrés par voie intraveineuse si nécessaire, que les analyses de sang soient réalisées plus souvent, pour vous surveiller et pour détecter des effets indésirables. Cela est destiné à déterminer si vous pouvez continuer à prendre ce médicament en toute sécurité.

Si vous présentez une LAM

Il est très important de boire beaucoup d'eau pendant le traitement par Venclxyto, en particulier au début du traitement et lorsque vous augmentez la dose. Le fait de boire de l'eau contribuera à éliminer de votre sang les produits de dégradation des cellules cancéreuses par les urines. Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera si nécessaire des liquides par voie intraveineuse si vous êtes hospitalisé(e), pour s'en assurer.

Si vous avez pris plus de Venclxyto que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Venclxyto que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, ou rendez-vous à l'hôpital. Emportez la boîte de comprimés et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Venclxyto

- Si le délai écoulé depuis le moment où vous prenez habituellement votre dose est de moins de 8 heures, prenez-la dès que possible
- Si le délai est de plus de 8 heures, ne prenez pas la dose ce jour-là. Reprenez votre schéma d'administration habituel le lendemain
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère

N'arrêtez pas de prendre Venclxyto

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables graves ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament.

Syndrome de lyse tumorale (fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Arrêtez de prendre Venclxyto et consultez un médecin immédiatement si vous présentez tout symptôme de SLT :

- fièvre ou frissons
- nausées (envie de vomir) ou vomissement
- confusion mentale
- essoufflement
- battements de cœur irréguliers
- urines foncées ou troubles
- fatigue inhabituelle

- douleurs musculaires ou articulations sensibles
- convulsions
- douleur abdominale et ballonnement

Nombre faible de globules blancs (neutropénie) et infections (très fréquent, pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Votre médecin surveillera votre numération sanguine pendant le traitement par Venclyxto. Un nombre faible de globules blancs peut augmenter le risque d'infection. Les signes peuvent être : fièvre, frissons, faiblesse ou confusion, toux, douleur ou sensation de brûlure en urinant. Certaines infections peuvent être graves, voire entraîner le décès. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'infection pendant le traitement par ce médicament.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Si vous avez une LLC

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- pneumonie
- infection des voies respiratoires supérieures – les signes sont notamment : écoulement nasal, mal de gorge ou toux
- diarrhée
- nausées ou vomissements
- constipation
- fatigue

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- une diminution du nombre de globules rouges
- une diminution du nombre de globules blancs appelés lymphocytes
- une augmentation du taux de potassium
- une augmentation du taux d'un sel (électrolyte) présent dans votre organisme, appelé phosphate
- une diminution du taux de calcium

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection sévère du sang (septicémie)
- infection urinaire
- nombre faible de globules blancs accompagné de fièvre (neutropénie fébrile)

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- une augmentation du taux de créatinine
- une augmentation du taux d'urée

Si vous avez une LAM

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- nausées (envie de vomir) ou vomissements
- diarrhée
- plaies buccales
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- infection pulmonaire ou sanguine
- diminution de l'appétit
- douleur articulaire
- étourdissements ou syncope
- maux de tête
- souffle court
- saignement
- diminution de la pression artérielle
- infection urinaire
- perte de poids

- douleur au ventre (douleur abdominale)

Les analyses de sang peuvent également montrer :

- diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- diminution du nombre de globules blancs accompagnée de fièvre (neutropénie fébrile)
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- taux élevé de bilirubine totale
- faible taux de potassium dans le sang

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- calculs biliaires ou infection de la vésicule biliaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Venclyxto

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Venclyxto

La substance active est le vénétoclax.

- Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vénétoclax.
- Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vénétoclax.
- Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax.

Les autres composants sont :

- Dans le noyau du comprimé : copovidone (K 28), polysorbate 80 (E433), silice colloïdale anhydre (E551), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 (ii)), fumarate de stéaryle sodique.

Dans le pelliculage :

- Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé : oxyde de fer jaune (E172), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé : oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé : oxyde de fer jaune (E172), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

Comment se présente Venclyxto et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Venclyxto 10 mg sont ronds, de couleur jaune clair, de 6 mm de diamètre, et portent la mention « V » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Venclyxto 50 mg sont ovales, de couleur beige, de 14 mm de longueur, et portent la mention « V » sur une face et « 50 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Venclyxto 100 mg sont ovales, de couleur jaune clair, de 17,2 mm de longueur, et portent la mention « V » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

Les comprimés de Venclyxto sont présentés en plaquettes contenues dans des boîtes comme suit :

Venclyxto 10 mg, comprimé pelliculé :

- 10 comprimés (5 plaquettes contenant chacune 2 comprimés)
- 14 comprimés (7 plaquettes contenant chacune 2 comprimés)

Venclyxto 50 mg, comprimé pelliculé :

- 5 comprimés (5 plaquettes contenant chacune 1 comprimé)
- 7 comprimés (7 plaquettes contenant chacune 1 comprimé)

Venclyxto 100 mg, comprimé pelliculé :

- 7 comprimés (7 plaquettes contenant chacune 1 comprimé)
- 14 comprimés (7 plaquettes contenant chacune 2 comprimés)
- 112 (4 × 28) comprimés (4 boîtes de 7 plaquettes contenant chacune 4 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД

Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

Norge

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 38409 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

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie 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 (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Pour écouter ou demander une copie de cette notice en braille, grands caractères ou audio, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.