

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita  
Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita  
Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg venetoclax.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Venclyxto 10 mg pillola miksija b'rita  
Pillola safra ċara, tonda, imżaqqa miż-żewġ naħat b'dijametru ta' 6 mm li għandha V imnaqqxa fuq naħa u 10 fuq in-naħa l-oħra.

Venclyxto 50 mg pillola miksija b'rita  
Pillola beige, rettangolari, imżaqqa miż-żewġ naħat twila 14 mm, wiesgħa 8 mm, li għandha V imnaqqxa fuq naħa u 50 fuq in-naħa l-oħra.

Venclyxto 100 mg pillola miksija b'rita  
Pillola safra ċara, rettangolari, imżaqqa miż-żewġ naħat, twila 17.2 mm, wiesgħa 9.5 mm li għandha V imnaqqxa fuq naħa u 100 fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Venclyxto flimkien ma' obinutuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfocitika kronika (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) li qatt ma kienet ittrattata qabel (ara sezzjoni 5.1).

Venclyxto flimkien ma' rituximab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL li rċevew mill-inqas terapija waħda minn qabel.

Monoterapija ta' Venclxyto hija indikata għat-trattament ta' CLL:

- fil-preżenza ta' tneħħija ta' 17p jew ta' mutazzjoni *TP53* f'pazjenti adulti li mhumiex eliġibbli jew li fallaw inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B, jew
- fl-assenza ta' tneħħija ta' 17p jew ta' mutazzjoni *TP53* f'pazjenti adulti li fallaw kemm kimo-immunoterapija kif ukoll inibitur tar-riċettur taċ-ċellula B.

Venclxyto flimkien ma' agent tal-ipometilazzjoni huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja majelojde akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) li tkun għadha kif għiet iddijanostikata u li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija intensiva.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'venetoclax għandha timbda u tkun sorveljata minn tabib bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Pazjenti ttrattati b'venetoclax jistgħu jiżviluppaw sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS - *tumour lysis syndrome*). L-informazzjoni deskritta f'din is-sezzjoni, inklużi l-evalwazzjoni tar-riskju, miżuri profilattici, skeda ta' titrazzjoni tad-doża, monitoraġġ tal-laboratorju, u interazzjonijiet tal-medicina għandhom jiġu segwiti biex jiġi evitat u jitnaqqas ir-riskju ta' TLS.

### Požoloġija

#### Lewkimja Limfocitika Kronika

##### *Skeda ta' titrazzjoni tad-doża*

Id-doża tal-bidu hija ta' 20 mg ta' venetoclax darba kuljum għal 7t ijiem. Id-doża trid tiżdied b'mod gradwali fuq perijodu ta' 5 ġimgħat sad-doża ta' kuljum ta' 400 mg kif murija f'Tabella 1.

Tabella 1: Skeda taż-żieda tad-doża f'pazjenti b'CLL

Ġimgħa	Doża ta' kuljum ta' Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

L-iskeda tat-titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimgħat hija mfassla sabiex tnaqqas il-piż tat-tumur (twaqqif) b'mod gradwali u tnaqqas ir-riskju tat-TLS.

##### *Venetoclax flimkien ma' obinutuzumab*

Venetoclax jingħata għal total ta' 12-il ċiklu, b'kull ċiklu jikkonsisti minn 28 jum: 6 ċikli flimkien ma' obinutuzumab, segwiti minn 6 ċikli ta' venetoclax bħala sustanza waħedha.

Agħti obinutuzumab 100 mg f'Ċiklu 1 Jum 1, segwit minn 900 mg li jistgħu jingħataw f'Jum 1 jew Jum 2. Agħti 1000 mg f'Jiem 8 u 15 ta' Ċiklu 1 u f'Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti ta' 28 jum, għal total ta' 6 ċikli.

Ibda l-iskeda ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax ta' 5 ġimgħat (ara Tabella 1) f'Ċiklu 1 Jum 22 u kompli sa Ċiklu 2 Jum 28.

Wara li titlesta l-iskeda ta' titrazzjoni tad-doża, id-doża rakkomandata ta' venetoclax hija ta' 400 mg ta' obinutuzumab darba kuljum minn Ċiklu 3 Jum 1 sal-aħħar jum ta' Ċiklu 12.

##### *Doża ta' wara t-titrazzjoni għal venetoclax flimkien ma' rituximab*

Id-doża rakkomandata ta' venetoclax flimkien ma' rituximab hija ta' 400 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-kors ta' kombinazzjoni).

Agħti rituximab wara li l-pazjent ikun temm l-iskeda ta' titrazzjoni tad-doża u jkun irċieva d-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 400 mg venetoclax għal 7 ijiem.

Venetoclax jittiehed għal 24 xahar miċ-Ċiklu 1 Jum 1 ta' rituximab (ara sezzjoni 5.1).

#### Doża ta' wara t-titrazzjoni għal monoterapija b'venetoclax

Id-doża rakkomandata ta' venetoclax hija ta' 400 mg darba kuljum. It-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm ma jkunx ittollerat aktar mill-pazjent.

#### *Lewkimja Majelojde Akuta*

L-iskeda tad-doża rakkomandata ta' venetoclax (inkluża t-titrazzjoni tad-doża) hija muriġa f'Tabella 2.

Tabella 2: Skeda taż-żieda tad-doża f'pazjenti b'AML

Jum	Doża ta' kuljum ta' Venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 u wara	400 mg

Azacitidine għandu jingħata f'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ġol-vini jew taħt il-ġilda f'Jiem 1-7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, minn Jum 1 ta' Ċiklu 1.

Decitabine għandu jingħata f'doża ta' 20 mg/m<sup>2</sup> tal-BSA ġol-vini f'Jiem 1-5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, minn Jum 1 ta' Ċiklu 1.

Id-doži ta' venetoclax jistgħu jiġu interrotti kif mehtieg biex jiġu mmaniġġjati l-effetti tossiċi ematoloġiċi u l-irkupru tal-għadd tad-demem (ara Tabella 6).

Venetoclax, flimkien ma' aġent tal-ipometilazzjoni, għandu jitkompla sakemm jiġu osservati progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

#### Prevenzjoni tas-sindromu tal-lijasi tat-tumur (TLS)

Il-pazjenti ttrattati b'venetoclax jistgħu jiżviluppaw it-TLS. Għandha ssir referenza għas-sezzjoni xierqa hawn taħt għal dettalji speċifiċi dwar l-immaniġġjar skont l-indikazzjoni tal-marda.

#### Lewkimja Limfoċitika Kronika

Venetoclax jista' jikkawża tnaqqis rapidu fit-tumur, u għaldaqstant huwa ta' riskju għat-TLS fil-fażi tat-titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimgħat f'kull pazjent b'CLL, irrispettivament mill-piż tat-tumur u minn karatteristiċi oħra tal-pazjent. Il-bidliet fl-elettroliti konsistenti mat-TLS li jehtieġu ġestjoni fil-pront jistgħu jsehħu sa minn 6 sa 8 sigħat wara l-ewwel doża ta' venetoclax u f'kull żieda tad-doża. Evalwa l-fatturi speċifiċi għall-pazjenti għal-livell ta' riskju ta' TLS u pprovi idratazzjoni u sustanzi kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demem lill-pazjenti bħala profilassi qabel l-ewwel doża ta' venetoclax biex jitnaqqas ir-riskju ta' TLS.

Ir-riskju tat-TLS huwa kontinwazzjoni abbaži ta' fatturi differenti, inkluż komorbiditajiet, partikolarment funzjoni tal-kliwi mnaqqsqa (tnehħija tal-krejinina [CrCl - *creatinine clearance*] <80mL/min), u l-piż tat-tumur. Splenomegalija tista' tikkontribwixxi għar-riskju globali ta' TLS. Ir-riskju jista' jonqos hekk kif il-piż tat-tumur jonqos bit-trattament b'venetoclax (ara sezzjoni 4.4).

Qabel il-bidu ta' venetoclax, għandha ssir valutazzjoni tal-piż, inkluż evalwazzjoni radjografika (eż. CT scan) tal-pazjenti kollha. Il-kimika tad-demem (potassium, aċidu uriku, fosfru, calcium, u krejatinina) għandha tiġi vvalutata, u anormalitajiet li jeżistu minn qabel għandhom jiġu kkoreġġuti.

Tabella 3 hawn taht tiddekrivi l-profilassi għat-TLS u l-monitoraġġ rakkomandati waqt it-trattament b'venetoclax abbażi tal-piż tat-tumur iddeterminat mid-*data* tal-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, il-komorboditajiet kollha tal-pazjent għandhom jiġu kkunsidrati għal profilassi u monitoraġġ xierqa għar-riskju, fl-outpatient jew fl-isptar.

Tabella 3: Profilassi rakkomandata għat-TLS abbażi tal-piż tat-tumur f'pazjenti b'CLL

Piż tat-tumur		Profilassi		Monitoraġġ tal-kimika tad-demm <sup>c,d</sup>
		Idratazzjoni <sup>a</sup>	Sustanzi kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm <sup>b</sup>	L-ambjent u l-frekwenza tal-evalwazzjonijiet
Baxx	Kull LN <5 cm U ALC <25 x10 <sup>9</sup> /L	Mill-ħalq (1.5-2 L)	Allopurinol	<i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa</li> <li>Għal żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża</li> </ul>
Medju	Kwalunkwe LN minn 5 cm sa <10 cm JEW ALC ≥25 x10 <sup>9</sup> /L	Mill-ħalq (1.5-2 L) u kkunsidra aktar minn ġol-vina	Allopurinol	<i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa</li> <li>Għaż-żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża</li> <li>Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Ikkunsidra żamma fl-isptar għal pazjenti b'CrCl ta' &lt;80mL/min; ara hawn taht għal monitoraġġ fl-isptar</li> </ul>
Għoli	Kwalunkwe LN ≥10 cm JEW ALC ≥25 x10 <sup>9</sup> /L U kwalunkwe LN ≥5 cm	Mill-ħalq (1.5-2 L) u minn ġol-vina (150-200 mL/siegħa skont it-tolleranza)	Allopurinol; ikkunsidra rasburicase jekk l-aċidu uriku fil-linja bażi jkun għoli	Fl-isptar <ul style="list-style-type: none"> <li>Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 4, 8, 12 u 24 siegħa</li> </ul> <i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Għal żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa</li> </ul>

ALC = *absolute lymphocyte count* (għadd assolut ta' limfoċiti); CrCl = *creatinine clearance* (tneħhija tal-krejinina); LN = *lymph node* (glandola limfatika).

<sup>a</sup>Għid lill-pazjenti biex jixorbu l-ilma kuljum minn jumejn qabel u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża, b'mod speċifiku qabel u waqt il-jiem tad-doża fil-bidu u wara kull żieda sussegwenti fid-doża. Agħti idratazzjoni fil-vina lil kull pazjent li ma jittollerax idratazzjoni mill-ħalq.

<sup>b</sup>Ibda allopurinol jew inibitur ta' xanthine oxidase jumejn sa 3 ijiem qabel ma jinbeda venetoclax.

<sup>c</sup>Evalwa l-kimika tad-demm (potassium, aċidu uriku, phosphorus, calcium, u krejatinina); eżamina f'ħin reali.

<sup>d</sup>Waqgħid żidiet sussegwenti fid-doża, immonitorja l-kimiċi tad-demm wara 6 sa 8 sigħat u wara 24 siegħa għal pazjenti li jibqgħu f'riskju ta' TLS.

Modifikazzjonijiet tad-doża għas-sindromu tal-lijasi tat-tumur u tossiċitajiet oħrajn

Lewkimja Limfoċitika Kronika

Tista' tkun meħtieġa l-interruzzjoni tad-doża u/jew it-tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċitajiet. Ara Tabella 4 u Tabella 5 għal modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal tossiċitajiet relatati ma' venetoclax.

Tabella 4: Modifikazzjonijiet fid-doża ta' venetoclax rakkomandati għal tossiċitajiet<sup>a</sup> f'CLL

Avveniment	Okkorrenza	Azzjoni
<b>Sindrome tal-lisi tat-tumur</b>		
Tibdil fil-kimika tad-demem jew sintomi li jissuggerixxu TLS	Kwalunkwe	Id-doża tal-ġurnata ta' wara m'għandhiex tittiehed. Jekk jgħaddu fi żmien 24 sa 48 siegħa mill-aħħar doża, kompli bl-istess doża.
		Għal kwalunkwe bidla fil-kimika tad-demem li teħtieġ aktar minn 48 siegħa sabiex tgħaddi, kompli b'doża mnaqqa (ara Tabella 5).
		Għal kwalunkwe avveniment ta' TLS kliniku, <sup>b</sup> kompli b'doża mnaqqa wara l-fejqa (ara Tabella 5).
<b>Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi</b>		
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4	L-1 <sup>el</sup> okkorrenza	Interrompi venetoclax. Ladarba t-tossiċità tgħaddi għal Grad 1 jew għal-livell tal-linja bażi, it-terapija b'venetoclax tista' titkompli bl-istess doża. M'hemmx bżonn ta' modifikazzjoni fid-doża.
	It-2 <sup>mi</sup> okkorrenza u okkorrenzi sussegwenti	Interrompi venetoclax. Segwi l-linji gwida tat-tnaqqis tad-doża f'Tabella 5 meta jitkompli t-trattament b'venetoclax wara l-fejqa. Jista' jseħh tnaqqis akbar tad-doża skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
<b>Tossiċitajiet ematoloġiċi</b>		
Newtropsenja ta' Grad 3 b'infezzjoni jew deni; jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4 (ħlief limfopenija)	L-1 <sup>el</sup> okkorrenza	Interrompi venetoclax. Biex jitnaqqsu r-risjki ta' infezzjoni assoċjati man-newtropsenja, jista' jingħata fattur li jstimula l-kolonji ta' granulociti (G-CSF - <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> ) flimkien ma' venetoclax jekk ikun indikat klinikament. Ladarba t-tossiċità tgħaddi għal Grad 1 jew għal-livell tal-linja bażi, it-terapija b'venetoclax tista' titkompli bl-istess doża.
	It-2 <sup>mi</sup> okkorrenza u okkorrenzi sussegwenti	Interrompi venetoclax. Ikkunsidra li tuża G-CSF skont kif indikat klinikament. Segwi l-linji gwida tat-tnaqqis tad-doża f'Tabella 5 meta jitkompli t-trattament b'venetoclax wara l-fejqa. Jista' jseħh tnaqqis akbar tad-doża skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Ikkunsidra t-twaqqif ta' venetoclax għal pazjenti li jehtiegu tnaqqis fid-doża għal anqas minn 100 mg għal aktar minn ġimagħtejn.

<sup>a</sup>Il-gradi tar-reazzjonijiet avversi saru skont l-NCI CTCAE verżjoni 4.0.

<sup>b</sup>TLS kliniku kien definit bħala TLS tal-laboratorju b'konsegwenzi kliniċi bħal insuffiċjenza akuta tal-kliewi, taħbit irregolari tal-qalb, jew aċċessjonijiet u/jew mewt f'daqqa (ara sezzjoni 4.8)

Tabella 5: Modifikazzjoni tad-doża għat-TLS u tossiċitajiet oħrajn għal pazjenti b'CLL

Doża f'interruzzjoni (mg)	Erga' ibda d-doża (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup>Id-doża modifikata għandha titkompla għal ġimgħa waħda qabel iż-żieda tad-doża.

Għal pazjenti li kellhom interruzzjoni tad-doża li damet aktar minn ġimgħa waħda waqt l-ewwel 5 ġimgħat tat-titrazzjoni tad-doża jew għal aktar minn ġimagħtejn meta kienu bid-doża ta' kuljum ta' 400 mg wara li tkun tlestiet il-fażi tad-dożaġġ tat-titrazzjoni, ir-riskju tat-TLS għandu jiġi vvalutat mill-ġdid sabiex jiġi ddeterminat jekk il-bidu mill-ġdid b'doża mnaqqsa huwiex meħtieġ (eż., il-livelli kollha jew fit minnhom tat-titrazzjoni tad-doża; ara Tabella 5).

#### Lewkimja Majelojde Akuta

It-titrazzjoni tad-doża ta' kuljum ta' venetoclax hija 3 ijiem b'azacitidine jew decitabine (ara Tabella 2).

Il-miżuri ta' profilassi elenkati hawn taħt għandhom jiġu segwiti:

Il-pazjenti kollha għandu jkollhom għadd ta' ċelluli bojod tad-demem ta'  $<25 \times 10^9/L$  qabel jinbeda venetoclax u jista' jkun meħtieġ tnaqqis tan-numru ta' ċelluli tal-kanċer qabel it-trattament

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu idratati b'mod adegwat u jirċievu sustanzi kontra l-livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demem qabel tinbeda l-ewwel doża ta' venetoclax u waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża.

Ivvaluta l-kimika tad-demem (potassium, aċidu uriku, fosfru, calcium, u kreatinina) u kkoreġi l-anormalitajiet preeżistenti qabel tibda t-trattament b'venetoclax.

Immonitorja l-kimiċi tad-demem għal TLS qabel id-doża, bejn 6 u 8 sigħat wara kull doża ġdida waqt it-titrazzjoni u 24 siegħa wara li tintlahaq l-aħħar doża.

Għal pazjenti b'fatturi ta' riskju għal TLS (eż., blasts fiċ-ċirkolazzjoni, piż kbir tal-involviment tal-lewkimja fil-mudullun, livelli għoljin ta' lactate dehydrogenase [LDH] qabel it-trattament, jew tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi), għandhom jiġu kkunsidrati miżuri addizzjonali, inkluż aktar monitoraġġ fil-laboratorju u tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' venetoclax.

Immonitorja l-għadd tad-demem b'mod frekwenti permezz tar-riżoluzzjoni taċ-ċitopenji. Il-modifika tad-doża u l-interruzzjonijiet tad-doża għaċ-ċitopenji jiddependu fuq l-istat ta' remissjoni. Il-modifiki tad-doża ta' venetoclax għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti f'Tabella 6.

Tabella 6: Modifiki rakkomandati tad-doża għal reazzjonijiet avversi f'AML

Reazzjoni Avversa	Okkorrenza	Modifika tad-Dożagġ
<b>Reazzjonijiet Avversi Ematoloġiċi</b>		
Newtropa tal-grad 4 (ANC < 500/mikrolitru) bi jew minghajr deni jew infezzjoni; jew tromboċitopenja tal-grad 4 (għadd ta' plejtlits ta' <math>25 \times 10^3</math>/mikrolitru)	Okkorrenza qabel tinkiseb ir-remissjon <sup>a</sup>	Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, tinterrompix l-għoti ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine jew decitabine minhabba ċitopenji qabel tinkiseb ir-remissjoni.
	L-ewwel okkorrenza wara li tinkiseb ir-remissjoni u li ddum mill-inqas 7 ijiem	Ittardja ċ-ċiklu sussegwenti ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine jew decitabine u mmonitorja l-għadd tad-dem. Agħti l-fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF, <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> ) jekk huwa indikament klinikament għan-newtropa. Wara tnaqqis għal grad 1 jew 2, kompli venetoclax bl-istess doża flimkien ma' azacitidine jew decitabine.
	Okkorrenzi sussegwenti f'ċikli wara l-kisba tar-remissjoni u li jdumu mill-inqas 7 ijiem	Ittardja ċ-ċiklu sussegwenti ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine jew decitabine u mmonitorja l-għadd tad-dem. Agħti l-G-CSF jekk huwa indikat klinikament għan-newtropa. Wara tnaqqis għal grad 1 jew 2, kompli venetoclax bl-istess doża flimkien ma' azacitidine jew decitabine, u naqqas it-tul ta' żmien għall-għoti ta' venetoclax b'7 ijiem matul kull wieħed miċ-ċikli sussegwenti, bħal 21 jum minflok 28 jum. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi preskritt azacitidine għal aktar informazzjoni.
<b>Reazzjonijiet Avversi Mhux Ematoloġiċi</b>		
Effetti tossiċi mhux ematoloġiċi tal-grad 3 jew 4	Kwalunkwe okkorrenza	Interrampi l-għoti ta' venetoclax jekk ma jgħaddux b'kura ta' appoġġ. Meta jonqsu għal grad 1 jew għal-livell tal-linja bażi, kompli venetoclax bl-istess doża.
<sup>a</sup> Ikkunsidra evalwazzjoni tal-mudullun.		

Modifikazzjonijiet tad-doża għall-użu b'inibituri ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' venetoclax b'inibituri ta' CYP3A qawwjin jew moderati jżid l-esponiment ta' venetoclax (jiġifieri, C<sub>max</sub> u AUC) u jista' jżid ir-riskju tat-TLS fil-bidu u waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża u għal tossiċitajiet oħra (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti b'CLL,5 l-użu konkomitanti ta' venetoclax ma' inibituri ta' CYP3A qawwjin huwa kontraindikati fil-bidu u waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Fil-pazjenti kollha, jekk ikun meħtieġ li jintuza inibitur ta' CYP3A, segwi r-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' interazzjonijiet bejn medicina u oħra li huma miġbura fil-qosor f' Tabella 7. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati aktar mill-qrib għal sinjali ta' tossiċitajiet u d-doża jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata ulterjorment. Id-doża ta' venetoclax li kienet użata qabel il-bidu tal-inibitur ta' CYP3A għandha titkompla jumejn sa 3 ijiem wara t-twaqqif tal-inibitur (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).



Tabella 7: Immaniġġjar ta' interazzjonijiet potenzjali ta' venetoclax ma' inibituri ta' CYP3A

Inibitur	Faži	CLL	AML
<b>Inibitur qawwi ta' CYP3A</b>	Faži tal-bidu u tat-titrazzjoni tad-doża	Kontraindikata	Jum 1 – 10 mg Jum 2 – 20 mg Jum 3 – 50 mg Jum 4 – 100 mg jew inqas
	Doża stabbli ta' kuljum (Wara l-faži tat-titrazzjoni tad-doża)	Naqqas id-doża ta' venetoclax għal 100 mg jew inqas (jew b'mill-inqas 75% jekk diġà giet immodifikata għal raġunijiet ohra)	
<b>Inibitur moderat ta' CYP3A4<sup>a</sup></b>	Kollha	Naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 50%	

<sup>a</sup>F'pazjenti b'CLL, evita l-użu fl-istess hin ta' venetoclax ma' inibituri moderati ta' CYP3A fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża. Ikkunsidra mediċini alternattivi jew naqqas id-doża ta' venetoclax kif deskritt f'din it-tabella.

#### Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż doża ta' venetoclax fi żmien 8 sigħat mill-hin li ġeneralment tittiehed, il-pazjent għandu jiehu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun fl-istess jum. Jekk pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 8 sigħat, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu jkompli bl-iskeda tad-doża tas-soltu fil-jum li jmiss.

Jekk pazjent jirremetti wara d-doża, dak il-jum m'għandha tittiehed l-ebda doża addizzjonali. Id-doża li jmiss mogħtija b'riċetta ta' tabib li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu fil-jum li jmiss.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament speċifiku tad-doża m'huwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (li għandhom  $\geq 65$  sena) (ara sezzjoni 5.1).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Il-pazjenti bi tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ) jistgħu jeħtieġu profilassi aktar intensiva u monitoraġġ sabiex inaqqsu r-riskju tat-TLS fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża (ara "Prevenzjoni tas-sindromu tal-lijasi tat-tumur" (TLS) 'il fuq). Venetoclax għandu jingħata lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$  u  $< 30 \text{ mL/min}$ ) biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità minhabba żieda fir-riskju tat-TLS (ara sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$  u  $< 90 \text{ mL/min}$ ) (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament tad-doża m'huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati aktar mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.8).

Tnaqqis fid-doża ta' mill-inqas 50% matul it-trattament huwa rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Dawn il-pazjenti għandhom jiġu segwiti aktar mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' venetoclax fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Venclyxto pilloli miksija b'rita huma għall-użu mill-halq. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jibilgħu l-pilloli shaħ mal-ilma bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Il-pilloli għandhom jittieħdu ma' ikla sabiex jiġi evitat ir-riskju ta' nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli m'għandhomx jintmagħadu, jitgħaffgu, jew jitkissru qabel ma jinbelgħu.

Waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża, venetoclax għandu jittieħed filgħodu sabiex jiffaċilita l-monitoraġġ tal-laboratorju.

Prodotti tal-grapefruit (tronga), tal-laringa tal-bakkaljaw, u tal-karambola għandhom jiġu evitati waqt it-trattament b'venetoclax (ara sezzjoni 4.5).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

F'pazjenti b'CLL, l-użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A qawwjin fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Fil-pazjenti kollha, l-użu konkomitanti ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's wort (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Sindromu tal-lijasi tat-tumur

Is-sindromu tal-lijasi tat-tumur, inklużi avvenimenti fatali u insuffiċjenza tal-kliewi li teħtieġ id-dijalisi, seħħ f'pazjenti ttrattati b'venetoclax (ara sezzjoni 4.8).

Venetoclax jista' jikkawża tnaqqis rapidu fit-tumur, u għaldaqstant huwa ta' riskju għat-TLS fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża. Il-bidliet fl-elettroliti konsistenti mat-TLS li jeħtieġu ġestjoni fil-pront jistgħu jseħħu sa minn 6 sa 8 sigħat wara l-ewwel doża ta' venetoclax u f'kull żieda tad-doża.

Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, TLS, inklużi avvenimenti fatali, ġie rrapportat wara doża waħda ta' 20 mg venetoclax. L-informazzjoni deskritta fis-sezzjoni 4.2, inkluż l-ewwelwazzjoni tar-riskju, miżuri profilattici, skeda ta' titrazzjoni u ta' modifikazzjoni tad-doża, monitoraġġ tal-laboratorju, u interazzjonijiet tal-medicina għandhom jiġu segwiti biex jiġi evitat u jitnaqqas ir-riskju ta' TLS.

Ir-riskju tat-TLS huwa kontinwazzjoni abbaži ta' fatturi differenti, inkluż komorbiditajiet. (partikolarment funzjoni tal-kliewi mnaqqsa), piż tat-tumur, u splenomegalija f'CLL.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu vvalutati għar-riskju u għandhom jirċievu profilassi xierqa għat-TLS, inkluż idratazzjoni u sustanzi kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm. Il-kimiċi tad-demm għandhom jiġu mmonitorjati, u l-anormalitajiet għandhom jiġu ġestiti minnufih. Aktar miżuri intensivi (idrizzjoni minn ġol-vina, monitoraġġ frekwenti, żamma fl-isptar) għandhom jintużaw hekk kif ir-riskju ġenerali jiżdied. Id-dożaġġ għandu jiġi interrott jekk hemm bżonn; meta jerga' jinbeda venetoclax, għandha tiġi segwita l-gwida ta' modifikazzjonijiet tad-doża (ara Tabella 4 u Tabella 5). L-istruzzjonijiet għall-“Prevenzjoni tas-sindromu tal-lijasi tat-tumur” (TLS) għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

L-użu konkomitanti ta' dan il-prodott medicinali ma' inibituri ta' CYP3A qawwjin jew moderati jżid l-esponiment ta' venetoclax u jista' jżid ir-riskju ta' TLS fil-bidu u waqt il-faži tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Ukoll, inibituri ta' 7 P-gp jew BCRP jistgħu jżidu l-espożizzjoni venetoclax (ara sezzjoni 4.5).

## Newtropsenja u infezzjonijiet

F'pazjenti b'CLL, in-newtropsenja tal-grad 3 jew 4 ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'venetoclax fi studji kkombinati ma' rituximab jew obinutuzumab u fi studji ta' monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti b'AML, hija komuni newtropsenja tal-grad 3 jew 4 qabel jinbeda t-trattament. L-ghadd ta' newtrofilu jista' jaqleb għall-agħar b'venetoclax flimkien ma' agent tal-ipometilazzjoni. In-newtropsenja tista' terġa' titfaċċa b'ciklu sussegwenti tat-terapija.

L-ghadd shih tad-demem għandu jiġi mmonitorjat matul il-perijodu tat-trattament. L-interruzzjonijiet jew tnaqqis tad-doża huma rakkomandati għal pazjenti b'newtropsenja severa (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrapportati infezzjonijiet serji, inklużi sepsis b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Huwa meħtieġ monitoraġġ ta' kwalunkwe sinjali u sintomi ta' infezzjoni. Infezzjonijiet suspettati għandhom jirċievu trattament fil-pront, inkluż antimikrobjali, interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, u użu ta' fatturi tat-tkabbir (eż., G-CSF) kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

## Tilqim

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-tilqim b'tilqima attenwata ħajja waqt jew wara t-terapija b'venetoclax ma' ġewx studjati. M'għandux jingħata tilqim ħaj waqt it-trattament u minn hemm 'l quddiem sal-irkupru taċ-ċellula B.

## Indutturi ta' CYP3A

L-ghoti flimkien tal-indutturi CYP3A4 jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' venetoclax u konsegwentement għal riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. L-użu konkomitanti ta' venetoclax ma' indutturi CYP3A4 qawwijin jew moderati, għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

## Nisa li jista' jkollhom it-tfal

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jieħdu venetoclax (ara sezzjoni 4.6).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Venetoclax huwa metabolizzat b'mod predominanti b'CYP3A.

## Sustanzi li jistgħu jibdlu l-koncentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma

### Inibituri CYP3A

L-ghoti flimkien ta' 400 mg ta' ketoconazole darba kuljum, CYP3A qawwi, inibitur P-gp u BCRP, għal 7 jiem fi 11-il pazjent zied venetoclax  $C_{max}$  b'2.3 drabi u l-AUC b'6.4 drabi. L-ghoti flimkien ta' 50 mg darba kuljum ritonavir, CYP3A qawwi u inibitur P-gp, għal 14-il jum f'6 individwi b'saħħithom zied venetoclax  $C_{max}$  b'2.4 drabi u AUC b'7.9 drabi. Meta mqabbel ma' 400 mg ta' venetoclax mogħti waħdu, l-ghoti flimkien ta' 300 mg ta' posaconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A u P-gp, ma' 50 mg u 100 mg ta' venetoclax għal 7 jiem fi 12-il pazjent zied venetoclax  $C_{max}$  b'1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u l-AUC b'1.9 darbiet u 2.4 darbiet, rispettivament. L-ghoti ta' venetoclax ma' inibituri oħra ta' CYP3A4 qawwija hija mbassra li tiżdied l-AUC ta' venetoclax b'medja 5.8 għal 7.8 darbiet.

Għal pazjenti li jeħtieġu l-użu konkomitanti ta' venetoclax ma' inibituri CYP3A qawwijin (eż. itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, ritonavir,) jew inibituri CYP3A moderati (eż. ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, verapamil), doži ta' venetoclax għandhom jingħataw skont it-Tabella 7. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati aktar mill-qrib għal sinjali ta' tossiċitajiet u d-doża jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata ulterjorment. Id-doża ta' venetoclax li ntuzat qabel il-bidu tal-inibitur ta' CYP3A għandha titkompla jumejn sa 3 jiem wara t-twaqqif tal-inibitur (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti tal-grapefruit (tronga), tal-laringa tal-bakkaljaw, u tal-karambola għandhom jiġu evitati waqt it-trattament b'Venclyxto b'venetoclax minħabba li fihom inibituri CYP3A.

#### Inibituri P-gp u BCRP

Venetoclax huwa sottostrat ta' P-gp u BCRP. L-għoti flimkien ta' doża ta' 600 mg ta' rifampicin, inibitur P-gp, fi 11-il individwu b'saħħithom zied venetoclax  $C_{max}$  b'106% u AUC b'78%. L-użu konkomitanti ta' venetoclax ma' inibituri P-gp u BCRP fil-bidu u waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża għandu jiġi evitat; jekk jintuża inibitur P-gp u BCRP għandu jintuża, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossicitajiet (ara sezzjoni 4.4).

#### Indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' rifampicin ta' 600 mg darba kuljum, induttur CYP3A b'saħħtu, għal 13-il jum f'10 individwi b'saħħithom naqqas venetoclax  $C_{max}$  b'42% u AUC b'71%. L-użu konkomitanti ta' venetoclax b'indutturi ta' CYP3A qawwijin (eż. carbamazepine, phenytoin, rifampicin) jew indutturi CYP3A moderati (eż. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) għandu jiġi evitat. Għandhom jiġu kkunsidrati kuri alternattivi b'anqas induzzjoni ta' CYP3A. Preparazzjonijiet li fihom St. John's wort huma kontro-indikati waqt it-trattament b'venetoclax, minħabba li l-effikaċja tista' tonqos (ara sezzjoni 4.3).

#### Azithromycin

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-medicini fi 12-il individwu b'saħħithom, l-għoti flimkien ta' 500 mg ta' azithromycin fl-ewwel jum segwit minn 250 mg ta' azithromycin darba kuljum għal 4 ijiem naqqas venetoclax  $C_{max}$  b'25 % u AUC b'35 %. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża waqt l-użu għal perjodu qasir ta' azithromycin meta jingħata flimkien ma' venetoclax.

#### Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku (eż. inibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċettur H<sub>2</sub>, antiaċidi) ma jaffetwawx il-bijdisponibilità ta' venetoclax.

#### Sekwestranti tal-aċidi tal-biljari

L-għoti flimkien tas-sekwestranti tal-aċidu tal-biljari ma' venetoclax mhuwiex irrakkomandat għax dan jista' jnaqqas l-assorbiment ta' venetoclax. Jekk sekwestrant tal-aċidu biljari għandhu jiġi ko-amministrat ma venetoclax, l-SmPC għas-sekwestrant aċidu biljari għandhu jiġi segwit biex jitnaqqas ir-riskju għall-interazzjoni, u venetoclax għandu jingħata mill-inqas 4-6 sigħat wara s-sekwestrant.

#### Sustanzi li jista' jkollhom il-koncentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula b'venetoclax

#### Warfarin

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-medicini fi tliet voluntiera b'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' venetoclax 400 mg b'5 mg warfarin irriżulta f'zieda ta' 18% sa 28% f' $C_{max}$  u fl-AUC ta' R-warfarin u S-warfarin. Minħabba li venetoclax ma kienx iddożat għal stat fiss, huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalized ratio) jiġi mmonitorjat mill-qrib f'pazjenti li jirċievu warfarin.

#### Sottostrati ta' P-gp, BCRP, u OATP1B1

Venetoclax huwa inibitur *in vitro* ta' P-gp, BCRP u OATP1B1. Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-medicini, l-għoti ta' doża unika ta' 100 mg ta' venetoclax ma' 0.5 mg digoxin, sottostrat P-gp, irriżulta f'zieda ta' 35 % f' digoxin  $C_{max}$  u f'zieda ta' 9 % f' digoxin AUC. L-għoti flimkien ta' sottostrati P-gp jew BCRP ta' indici terapewtiku dejjaq (eż. digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) ma' venetoclax għandu jiġi evitat.

Jekk irid jintuża sottostrat ta' P-gp jew BCRP ta' indici terapewtiku dejjaq, għandu jintuża b'kawtela. Għall-amministrazzjoni mill-halq ta' P-gp jew BCRP sottostrat sensitiv għall-inibizzjoni fil-passaġġ gastro-intestinali (eż, dabigatran etexilate), l-amministrazzjoni tiegħu għandha tkun separata mill-amministrazzjoni ta' venetoclax kemm jista' jkun biex jimminimizaw interazzjoni potenzjali.

Il-monitoraġġ tat-tossicità ta' statin (sottostrat OATP1B1) huwa rakkomandat meta użat b' mod konkomitanti ma' venetoclax.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qegħdin jieħdu Venclxyto u għal mill-anqas 30 jum wara li jintemm it-trattament. Għaldaqstant, in-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi ħafna waqt li jkunu qed jieħdu venetoclax u sa 30 jum wara li jwaqqfu t-trattament. Attwalment mhuwiex magħruf jekk venetoclax jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għaldaqstant in-nisa li jkunu qegħdin jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu tat-tip barriera.

### Tqala

Skont studji dwar it-tossiċità tal-embriju u l-fetu fl-animali (ara sezzjoni 5.3), venetoclax jista' jagħmel ħsara lill-fetu meta mogħti lil nisa tqal.

M'hemmx *data* adegwata u kkontrollata tajjeb dwar l-użu ta' venetoclax f'nisa tqal. Studji fl-animali b'saxagliptin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'dożi għoljin (ara sezzjoni 5.3). Venetoclax mhuwiex rakkomandat matul it-tqala u f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva ħafna.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk venetoclax jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-tarbija li qiegħda treddgħa mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Venclyxto.

### Fertilità

M'hemmx *data* tal-bniedem disponibbli dwar l-effett ta' venetoclax fuq il-fertilità. Skont it-tossiċità testikolari fil-klieb f'esponimenti klinikament relevanti, il-fertilità tal-irġiel tista' tkun kompromessa permezz tat-trattament b'venetoclax (ara sezzjoni 5.3). Qabel jinbeda t-trattament, tista' tiġi kkunsidrata konsulenza dwar il-ħażna tal-isperma f'xi pazjenti maskili.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Venclyxto m'għandha l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti li kienu qed jieħdu venetoclax ġew irrappurtati l-għeja u l-isturdament u dawn għandhom jiġu kkunsidrati meta tiġi vvalutata l-hila tal-pazjent sabiex isuq u jhaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju ta' profil tas-sigurtà

#### Lewkimja Limfocitika Kronika

Is-sigurtà ta' Venclyxto b'mod ġenerali hija bbażata fuq *data* miġbura flimkien ta' 758 pazjent bil-CLL ittrattati waqt il-prova klinika b'venetoclax flimkien ma' obinutuzumab jew rituximab jew bħala monoterapija. L-analiżi tas-sigurtà inkludiet pazjenti minn żewġ studji ta' fażi 3 (CLL14 u MURANO), żewġ studji tal-fażi 2 (M13-982 u M14-032) u studju wieħed tal-fażi 1 (M12-175). CLL14 kienet prova randomised u kkontrollata li fiha 212-il pazjent b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel u komorbidityjiet irċivew venetoclax flimkien ma' obinutuzumab. MURANO kien prova randomizzata u kkontrollata li fiha 194 pazjent b'CLL ittrattati qabel irċivew venetoclax flimkien ma' rituximab. Fl-istudji ta' fażi 2 u fażi 1, 352 pazjent bis-CLL ittrattati minn qabel, li kien jinkludi 212 pazjent bi tneħħija ta' 17p u 146 pazjent

li kienu fallex inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B ġew ittrattati b'monoterapja ta' venetoclax (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew ( $\geq 20\%$ ) ta' kwalunkwe grad f'pazjenti li rċevew venetoclax fl-istudji kkombinati ma' obinutuzumab jew rituximab kienu newtropsenja, dijarea, u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju. Fl-istudji ta' monoterapja, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu kienu tnaqqis fl-ġħadd ta' newtropsenja/newtrofili, dijarea, dardir, anemija, ġheja u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod frekwenti ( $\geq 2\%$ ) f'pazjenti li qed jirċievu venetoclax flimkien ma' obinutuzumab jew rituximab jew bħala monoterapja kienu l-pulmonite, sepsis, in-newtropsenja bid-deni u t-TLS. Fl-istudji tal-monoterapja, ir-reazzjonijiet avversi serji li ġew irrapportati bl-aktar mod frekwenti ( $\geq 2\%$ ) kienu l-pulmonite u n-newtropsenja bid-deni.

#### Lewkimja Majelojde Akuta

Il-profil tas-sigurtà b'mod ġenerali ta' Venclyxto huwa bbażat fuq data minn 314-il pazjent b'lewkimja majelojde akuta (AML) li tkun ġhadha kif ġiet iddijanostikata ttrattati fi provi kliniċi b'venetoclax flimkien ma' aġent tal-ipometilazzjoni (azacitidine jew decitabine) (VIALE-A fazi 3 randomised, u M14-358 fazi 1 mhux randomised).

Fl-istudju VIALE-A, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew ( $\geq 20\%$ ) ta' kwalunkwe grad f'pazjenti li rċevew venetoclax flimkien ma' azacitidine kienu tromboċitopenja, newtropsenja, newtropsenja bid-deni, dardir, dijarea, rimettar, anemija, ġheja, pulmonite, ipokalimja, u tnaqqis fl-aptit.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod frekwenti ( $\geq 5\%$ ) f'pazjenti li kienu qed jirċievu venetoclax flimkien ma' azacitidine kienu newtropsenja bid-deni, pulmonite, sepsis u emorragija.

Fl-istudju M14-358, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew ( $\geq 20\%$ ) ta' kwalunkwe grad f'pazjenti li rċevew venetoclax flimkien ma' decitabine kienu tromboċitopenja, newtropsenja bid-deni, dardir, emorragija, pulmonite, dijarea, ġheja, sturdament/sinkope, rimettar, newtropsenja, pressjoni baxxa, ipokalimja, tnaqqis fl-aptit, uġiġħ ta' ras, uġiġħ addominali, u anemija. L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod frekwenti ( $\geq 5\%$ ) kienu newtropsenja bid-deni, pulmonite, batteremija u sepsis.

Ir-rata ta' mortalità wara 30 jum fl-istudju VIALE-A kienet ta' 7.4% (21/283) b'venetoclax flimkien ma' azacitidine u 6.3% (9/144) fil-grupp tal-plaċebo flimkien ma' azacitidine.

Ir-rata ta' mortalità wara 30 jum fl-istudju M14-358 b'venetoclax flimkien ma' decitabine kienet ta' 6.5% (2/31).

#### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi fil-ġisem tal-MedDRA u permezz tal-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati f'ordni skont is-serjetà tagħhom.

Lewkimja limfoċitika kronika

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi rrapportati b'Venclyxto, flimkien ma' obinutuzumab, rituximab, jew bhala monoterapija f'pazjenti b'CLL huma miġbura f'Tabella 8.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti bis-CLL ittrattati b'venetoclax

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Il-grad i kollha <sup>a</sup>	Grad $\geq 3^a$
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Pulmonite Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	
	Komuni	<i>Sepsis</i> Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	<i>Sepsis</i> Pulmonite Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni hafna	Newtropsenja Anemija Linfopenija	Newtropsenja Anemija
	Komuni	Newtropsenja bid-deni	Newtropsenja bid-deni Linfopenija
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Komuni hafna	Iperkalimja Iperfosfatemija Ipokalċimja	
	Komuni	Sindromu tal-lijasi tat-tumur Iperuricemija	Sindromu tal-lijasi tat-tumur Iperkalimja Iperfosfatemija Ipokalċimja Iperuricemija
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dijarea Rimettar Dardir Stitikezza	
	Komuni		Dijarea Rimettar Dardir
	Mhux komuni		Stitikezza
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	Komuni		Gheja
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni	Żieda tal-kreatinina fid-demem	
	Mhux komuni		Żieda tal-kreatinina fid-demem

<sup>a</sup> L-ogħla frekwenza osservata biss fil-provi hija rrapportata (ibbażata fuq studji CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, u M12-175).

Lewkimja majelojde akuta

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi rrapportati b'Venclyxto flimkien ma' aġent tal-ipometilazzjoni f'pazjenti b'AML huma miġbura f'Tabella 9.

Tabella 9: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti b'AML ittrattati b'venetoclax

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Il-grad kollha <sup>a</sup>	Grad $\geq 3^a$
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Pulmonite <sup>b</sup> Sepsis <sup>b</sup> Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Pulmonite <sup>b</sup> Sepsis <sup>b</sup>
	Komuni		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni hafna	Newtropsenja <sup>b</sup> Newtropsenja bid-deni Anemija <sup>b</sup> Trombocitopenja <sup>b</sup>	Newtropsenja <sup>b</sup> Newtropsenja bid-deni Anemija <sup>b</sup> Trombocitopenja <sup>b</sup>
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Komuni hafna	Ipokalmija Tnaqqis fl-aptit	Ipokalmija
	Komuni	Sindromu tal-lijasi tat-tumur	Tnaqqis fl-aptit
	Mhux komuni		Sindromu tal-lijasi tat-tumur
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	Komuni hafna	Sturdament/sinkope <sup>b</sup> Ugigh ta' ras	
	Komuni		Sturdament/sinkope <sup>b</sup>
	Mhux komuni		Ugigh ta' ras
<b>Disturbi vaskulari</b>	Komuni hafna	Pressjoni baxxa Emorraġija <sup>b</sup>	Emorraġija <sup>b</sup>
	Komuni		Pressjoni baxxa
<b>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</b>	Komuni hafna	Dispnea	
	Komuni		Dispnea
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Dijarea Rimettar Stomatite Ugigh addominali	
	Komuni		Dardir Dijarea Rimettar
	Mhux komuni		Stomatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	Komuni	Kolecistite/kolelitjażi <sup>b</sup>	Kolecistite/kolelitjażi <sup>b</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Artralġja	
	Mhux komuni		Artralġja
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni hafna	Gheja Astensja	
	Komuni		Gheja Astensja



<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demm	
	Komuni		Tnaqqis fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demm
<sup>a</sup> L-ogħla frekwenza osservata biss fil-provi hija rappurtata (ibbażata fuq l-istudji VIALE-A u M14-358). <sup>b</sup> Tinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi.			

### Twaqqif u tnaqqis tad-doża minhabba r-reazzjonijiet avversi

#### Lewkimja Limfoċitika Kronika

Twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi seħhew f'16% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax flimkien ma' obinutuzumab jew rituximab fl-istudji CLL14 u MURANO, rispettivament. Fl-istudji ta' monoterapija b'venetoclax, 11% tal-pazjenti waqfu minhabba reazzjonijiet avversi.

It-tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi seħh f'21% tal-pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni ta' venetoclax u obinutuzumab fl-istudju CLL14, f'15% tal-pazjenti ttrattati b'taħlita ta' venetoclax u rituximab fl-istudju MURANO u f'14% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax fl-istudji ta' monoterapija.

Interruzzjonijiet fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi seħhew f'74% tal-pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni ta' venetoclax u obinutuzumab fl-istudju CLL14 u f'71% tal-pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni ta' venetoclax u rituximab fl-istudju MURANO; l-iktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal interruzzjoni tad-doża ta' venetoclax kienet in-newtropsenja (41% u 43% fl-istudji CLL14 u MURANO, rispettivament). Fl-istudji ta' monoterapija b'venetoclax, l-interruzzjonijiet tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi seħhew f'40% tal-pazjenti; l-iktar reazzjoni avversa komuni li twassal għal interruzzjoni tad-doża kienet in-newtropsenja (5%).

#### Lewkimja Majelojde Akuta

Fl-istudju VIALE-A, it-twaqqif ta' venetoclax minhabba reazzjonijiet avversi seħh f'24% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax flimkien ma' azacitidine. It-tnaqqis fid-dożagġ ta' venetoclax minhabba reazzjonijiet avversi seħh fi 2% tal-pazjenti. L-interruzzjonijiet tad-doża ta' venetoclax minhabba reazzjonijiet avversi seħh fi 72% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti li kisbu ħelsien mil-lewkimja mill-mudullun, 53% kellhom interruzzjonijiet tad-doża għal ANC < 500/mikrolitru. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża (> 10%) ta' venetoclax kienu newtropsenja bid-deni, newtropsenja, pulmonite, u tromboċitopenja.

Fl-istudju M14-358, it-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi seħh f'26% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax flimkien ma' decitabine. It-tnaqqis fid-dożagġ minhabba reazzjonijiet avversi seħh f'6% tal-pazjenti. Seħhew interruzzjonijiet tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi f'65% tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża (≥ 5%) ta' venetoclax kienu newtropsenja bid-deni, newtropsenja/tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, pulmonite, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

#### Sindromu tal-lijasi tat-tumur

Is-sindromu tal-lijasi tat-tumur huwa riskju identifikat importanti meta jinbeda venetoclax.

#### Lewkimja Limfoċitika Kronika

Fl-istudji tas-sejba tad-doża tal-bidu ta' Faži 1, li kellhom faži tat-tirazzjoni iqsar (2 sa 3 ġimġhat) u doża tal-bidu oghla, l-inċidenza tat-TLS kienet 13% (10/77; 5 TLS tal-laboratorju; 5 TLS kliniku), inkluż 2 episodji fatali u 3 episodji ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi, b'1 jeħtieġ id-dijalisi.

Ir-riskju tat-TLS tnaqqas wara revizjoni tal-iskeda tad-doża u modifikazzjoni għall-profilassi u miżuri ta' monitoraġġ. Fl-istudji kliniċi ta' venetoclax, il-pazjenti bi kwalunkwe nodula limfatika li tista' titkejjel  $\geq 10$  cm jew dawk kemm b'ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  kif ukoll kwalunkwe nodula limfatika li tista' titkejjel  $\geq 5$  cm ġew rikoverati l-isptar sabiex setgħet issirilhom idratazzjoni aktar intensiva u monitoraġġ għall-ewwel jum tad-dożaġġ b'20 mg u 50 mg waqt il-fażi tat-titrazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

F'168 pazjenti bis-CLL li bdew b'doża ta' kuljum ta' 20 mg u li tizzied fuq 5 ġimgħat għal doża ta' kuljum ta' 400 mg fi studji M13-982 u M14-032, ir-rata tat-TLS kienet 2%. L-avvenimenti kollha kienu TLS tal-laboratorju (anormalitajiet tal-laboratorju li ssodisfaw  $\geq 2$  tal-kriterji li ġejjin fi hdan 24 siegħa ta' xulxin: potassium  $>6$  mmol/l, aċidu uriku  $>476$   $\mu\text{mol/l}$ , calcium  $<1.75$  mmol/l, jew fosfru  $>1.5$  mmol/l; jew li kienu rrapportati bhala avvenimenti tat-TLS) u sehhew f'pazjenti li kellhom nodula limfatika/noduli limfatiċi  $\geq 5$  cm jew ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . L-ebda TLS b'konsegwenzi kliniċi bħal insuffiċjenza akuta tal-kliewi, taħbit irregolari tal-qalb, jew mewt f'daqqa u/jew aċċessjonijiet ma għet osservata f'dawn il-pazjenti. Il-pazjenti kollha kellhom CrCl  $\geq 50$  ml/min.

Fi studju open-label, randomised phase 3 (MURANO), l-inċidenza ta' TLS kienet ta' 3% (6/194) f'pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab. Wara 77/389 pazjenti kienu rreġistrati fl-istudju, il-protokoll ġie emendat biex jinkorpora l-profilassi u l-miżuri ta' monitoraġġ TLS attwali deskritti fil-Požologija (ara sezzjoni 4.2). L-avvenimenti kollha ta' TLS sehhew waqt il-fażi ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax u ġew solvuti fi żmien jumejn. Is-sitt pazjenti kollha lestew it-titrazzjoni tad-doża u laħqu d-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 400 mg ta' venetoclax. L-ebda TLS kliniku ma ġie osservat f'pazjenti li seggew l-iskeda attwali ta' titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimgħat u profilassi TLS u miżuri ta' monitoraġġ (ara sezzjoni 4.2). Ir-rati ta' grad  $\geq 3$  anormalitajiet tal-laboratorju rilevanti għal TLS kienu iperkalemija 1%, iperfosfatemja 1%, u iperuricemija 1%.

Fl-istudju *open-label, randomised* ta' fażi 3 (CLL14), l-inċidenza ta' TLS kienet ta' 1.4% (3/212) f'pazjenti ttrattati b'venetoclax + obinutuzumab. It-tliet avvenimenti ta' TLS kollha għaddew u ma wasslux għal irtirar mill-istudju. L-għoti ta' obinutuzumab ġie pospost f'żewġ każijiet b'rispons għal avvenimenti ta' TLS.

Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, TLS, inklużi avvenimenti fatali, ġie rrapportat wara doża waħda ta' 20 mg venetoclax (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### Lewkimja Majelojde Akuta

Fl-istudju randomised ta' fażi 3 (VIALE-A) b'venetoclax flimkien ma' azacitidine, l-inċidenza tat-TLS kienet 1.1% (3/283, TLS kliniku wieħed). L-istudju kien jehtieg tnaqqis tal-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem għal  $< 25 \times 10^9/L$  qabel jinbeda venetoclax u skeda ta' titrazzjoni tad-doża flimkien ma' miżuri standard ta' profilassi u ta' monitoraġġ (ara sezzjoni 4.2). Il-każijiet kollha tat-TLS sehhew waqt it-titrazzjoni tad-doża.

Fl-istudju M14-358, ma ġew irrappurtati l-ebda avvenimenti ta' TLS tal-laboratorju jew kliniku b'venetoclax flimkien ma' decitabine.

#### Newtropsenja u infezzjonijiet

In-newtropsenja hija riskju identifikat bi ttrattament ta' Venclxyto.

#### Lewkimja Limfocitika Kronika

Fl-istudju CLL14, in-newtropsenja (il-gradi kollha) kienet irrappurtata fi 58% tal-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab; 41% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax + obinutuzumab kellhom interruzzjoni tad-doża u 2% tal-pazjenti waqqfu venetoclax minhabba n-newtropsenja. Newtropsenja ta' grad 3 kienet irrappurtata f'25% tal-pazjenti u newtropsenja ta' grad 4 fi 28% tal-pazjenti. It-tul medjan tan-newtropsenja ta' grad 3 jew 4 kien ta' 22 jum (firxa: 2 sa 363 ġurnata). Newtropsenja bid-deni kienet irrappurtata f'6% tal-pazjenti, infezzjonijiet ta' grad  $\geq 3$  f'19%, u infezzjonijiet serji f'19% tal-pazjenti. Imwiet minhabba infezzjoni sehhew f'1.9% tal-pazjenti waqt li kienu qed jiġu ttrattati u f'1.9% tal-pazjenti wara li twaqqaf it-ttrattament.

Fl-istudju MURANO, in-newtrogenija (il-grad i kollha) kienet irrappurtata f'61% tal-pazjenti fil-vina ta' venetoclax + rituximab. Tlieta u erbghin fil-mija tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab kellhom interruzzjoni ta' doża u 3% tal-pazjenti waqfqu l-venetoclax minhabba n-newtrogenija. In-newtrogenija ta' Grad 3 kienet irrappurtata fi 32% tal-pazjenti u newtrogenija ta' grad 4 f'26% tal-pazjenti. It-tul medjan ta' newtrogenija ta' grad 3 jew 4 kien ta' 8 ijiem (firxa: 1 sa 712 ġurnata). Bit-trattament b'venetoclax + rituximab, newtrogenija bid-deni kienet irrappurtata f'4% tal-pazjenti, grad  $\geq 3$  infezzjonijiet f'18%, u infezzjonijiet serji f'21% tal-pazjenti.

#### Lewkimja Majelojde Akuta

Fl-istudju VIALE-A, giet irrappurtata newtrogenija ta' grad  $\geq 3$  f'45% tal-pazjenti. Dawn li ġejjin ġew irrappurtati wkoll fil-grupp ta' venetoclax + azacitidine kontra l-grupp tal-placebo + azacitidine, rispettivament: newtrogenija bid-deni fi 42% kontra 19%, infezzjonijiet ta' grad  $\geq 3$  f'64% kontra 51%, u infezzjonijiet serji f'57% kontra 44%.

Fl-istudju M14-358, giet irrappurtata newtrogenija f'35% (il-grad i kollha) u 35% (grad 3 jew 4) tal-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + decitabine.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#)

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemmx antidotu speċifiku għal venetoclax. Il-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandu jiġi pprovdut trattament ta' appoġġ xieraq. Waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża, it-trattament għandu jiġi interrott, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal sinjali u sintomi tat-TLS (deni, tertir, dardir, rimettar, konfużjoni, qtugħ ta' nifs, aċċessjonijiet, taħbit tal-qalb irregolari, awrina skura jew imċajpra, gheja mhux tas-soltu, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, uġiġħ addominali, u nefha) flimkien ma' tossiċitajiet oħrajn (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-volum kbir ta' distribuzzjoni ta' venetoclax u irbit estensiv tal-proteina, huwa improbabbli li d-dijalisi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' venetoclax.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi oħrajn, kodiċi ATC: L01XX52

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Venetoclax huwa inibitur qawwi, selettiv tal-limfoma taċ-ċellula B (BCL)-2, proteina anti-apoptotika. L-espressjoni żejda ta' BCL-2 intweriet f'ċelluli tas-CLL u tal-AML fejn timmedja s-sopravivenza taċ-ċelluli tat-tumur u kienet assoċjata ma' rezistenza għal sustanzi kimoterapewtiċi. Venetoclax jeħel direttament mal-kanal li jorbot il-BH3 ta' BCL-2, fejn inehħi l-proteini preventivi li fihom il-motif tal-BH3 bħal BIM, sabiex jibda l-permeabilizzazzjoni tal-membrana ta' barra mitokondrijali (MOMP), attivazzjoni tal-caspase, u l-mewt taċ-ċelluli pprogrammati. Fi studji mhux kliniċi, venetoclax wera attività ċitotossika fiċ-ċelluli tat-tumur li jesprimu BCL-2 b'mod eċċessiv.

## Effetti farmakodinamici

### Elektrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' doġi multipli ta' venetoclax sa 1200 mg darba kuljum fl-intervall QTc kien evalwat fi studju open-label, ta' fergħa wahda f'176 pazjent. Venetoclax ma kellu l-ebda effett fuq l-intervall QTc u ma kienx hemm relazzjoni bejn l-esponiment ta' venetoclax u l-bidla fl-intervall QTc.

## Effikacija klinika u sigurtà

### Lewkimja Limfocitika Kronika

*Venetoclax flimkien ma' obinutuzumab għat-trattament ta' pazjenti b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel - studju BO25323 (CLL14)*

Studju randomised (1:1), multiċentriku, *open-label* ta' fażi 3 evalwa l-effikacija u s-sigurtà ta' venetoclax + obinutuzumab kontra obinutuzumab + chlorambucil f'pazjenti b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel u komorbidityet (punteġġ totali tal-Iskala tal-Klassifikazzjoni ta' Mard Kumulattiv [CIRS, *Cumulative Illness Rating Scale*] ta' >6 jew tneħħija tal-kreatinina [CrCl, *creatinine clearance*] <70 mL/min). Pazjenti fl-istudju ġew evalwati għar-riskju ta' TLS u rċivew profilassi kif xieraq qabel l-għoti ta' obinutuzumab. Il-pazjenti kollha rċivew obinutuzumab bħala doġa ta' 100 mg f'Ċiklu 1 Jum 1, segwita minn 900 mg li setgħu ġew mogħtija f'Jum 1 jew Jum 2, imbagħad doġi ta' 1000 mg f'Jiem 8 u 15 ta' Ċiklu 1, u f'Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti, għal total ta' 6 ċikli. F'Jum 22 ta' Ċiklu 1, il-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab bdew l-iskeda ta' titrazzjoni tad-doġa ta' venetoclax ta' 5 ġimghat, li kompliet sa Ċiklu 2 Jum 28. Mat-tlestija tal-iskeda tat-titrazzjoni tad-doġa, il-pazjenti komplew b'venetoclax 400 mg darba kuljum minn Ċiklu 3 Jum 1 sal-aħħar jum ta' Ċiklu 12. Kull ċiklu kien ta' 28 jum. Pazjenti randomised għall-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil irċivew 0.5 mg/kg chlorambucil mill-ħalq f'Jum 1 u Jum 15 ta' Ċikli 1-12. Il-pazjenti baqgħu jiġu segwiti għall-progressjoni tal-marda u s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) wara li temmew it-terapija.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi tal-istudju. L-età medjana kienet ta' 72 sena (firxa: 41 sa 89 sena), 89% kienu bojod, u 67% kienu rġiel; 36% u 43% kienu fi stadju Binet B u C, rispettivament. Il-punteġġ CIRS medjan kien ta' 8.0 (firxa: 0 sa 28) u 58% tal-pazjenti kellhom CrCl <70 mL/min. Tnaqqis ta' 17p instab fi 8% tal-pazjenti, mutazzjonijiet ta' TP53 f'10%, tnaqqis ta' 11q f'19%, u IgVH mingħajr mutazzjoni f'57%. Iż-żmien medjan ta' segwitu fil-mument tal-analiżi primarja kien ta' 28 xahar (medda: 0 sa 36 xahar).

Fil-linja bażi, l-għadd medjan ta' limfoċiti kien ta'  $55 \times 10^9$  ċelluli/L fiż-żewġ gruppi tal-istudju. F'Ċiklu 1 Jum 15, l-għadd medjan kien naqas għal  $1.03 \times 10^9$  ċelluli/L (medda: 0.2 sa  $43.4 \times 10^9$  ċelluli/L) fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil u  $1.27 \times 10^9$  ċelluli/L (medda: 0.2 sa  $83.7 \times 10^9$  ċelluli/L) fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab.

Is-Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) ġiet evalwata minn investigaturi bl-użu ta' linji gwida aġġornati (2008) tal-Grupp ta' Ħidma sponsorjati mill-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-WG, *National Cancer Institute-sponsored Working Group*) tal-Workshop Internazzjonali għal-Lewkimja Limfocitika Kronika (IWCLL, *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*).

Fiż-żmien meta saret l-analiżi primarja (data meta waqfet tingabar id-data 17 ta' Awwissu 2018), 14% (30/216) tal-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab kellhom avveniment PFS ta' progressjoni tal-marda jew mewt meta mqabbla ma' 36% (77/216) fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil, kif evalwat mill-investigaturi (proporzjon ta' periklu [HR, *hazard ratio*]: 0.35 [intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI, *confidence interval*]: 0.23, 0.53];  $p < 0.0001$ , test log-rank stratifikat). Il-PFS medjana ma ntlahqet fl-ebda grupp ta' studju.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni ġiet ivvalutata wkoll minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti (IRC, *Independent Review Committee*) u kienet konsistenti mal-PFS evalwata mill-investigatur.

Ir-rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) evalwata mill-investigatur kienet ta' 85% (CI ta' 95%: 79.2, 89.2) u 71% (CI ta' 95%: 64.8, 77.2) fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab u l-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil, rispettivament ( $p=0.0007$ , test Cochran-Mantel-Haenszel). Ir-rata ta' remissjoni kompleta + remissjoni kompleta bi rkupru mhux komplet tal-mudullun (CR + CRi) evalwata mill-investigatur kienet ta' 50% u 23% fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab u fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil, rispettivament ( $p<0.0001$ , test Cochran-Mantel-Haenszel).

Marda residwa minima giet evalwata bl-użu ta' polymerase chain reaction ta' oligonucleotide specifiku għall-allele (ASO-PCR - *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*). Negattività għal MRD kienet definita bhala inqas minn ċellula waħda tas-CLL għal kull  $10^4$  lewkoċiti. Ir-rati ta' negattività għal MRD fid-demm periferali kienu ta' 76% (CI ta' 95%: 69.2, 81.1) fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab meta mqabbla ma' 35% (CI ta' 95%: 28.8, 42.0) fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil ( $p<0.0001$ ). Skont il-protokoll, MRD fil-mudullun kellu jiġi evalwat biss f'pazjenti li kellhom ripsons (CR/CRi u remissjoni parzjali [PR]). Ir-rati ta' negattività għal MRD fil-mudullun kienu ta' 57% (CI ta' 95%: 50.1, 63.6) fil-grupp ta' venetoclax + obinutuzumab u 17% (CI ta' 95%: 12.4, 22.8) fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil ( $p<0.0001$ ).

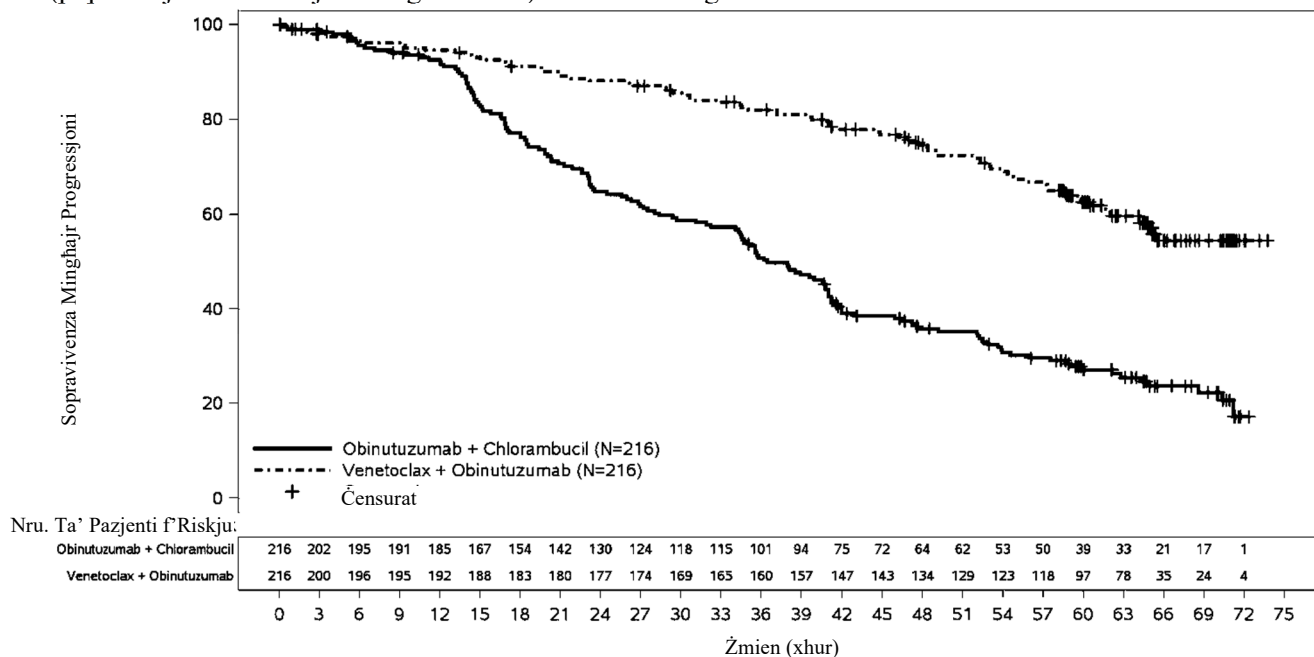
#### Segwitu ta' 65 xahar

L-effikaċja giet evalwata wara segwitu medjan ta' 65 xahar (data meta waqfet tingabar id-*data* 8 ta' Novembru 2021). Ir-riżultati tal-effikaċja għas-segwitu ta' 65 xahar tas-CLL14 huma pprezentati f'Tabella 10. Il-kurva Kaplan-Meier tal-PFS evalwata mill-investigatur hija murija fil-Figura 1.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja vvalutati mill-investigatur f'CLL14 (segwitu ta' 65 xahar)

<b>Punt finali</b>	<b>Venetoclax + obinutuzumab N = 216</b>	<b>Obinutuzumab + chlorambucil N = 216</b>
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	80 (37)	150 (69)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	NR (64.8, NE)	36.4 (34.1, 41.0)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.35 (0.26, 0.46)	
Sopravivenza globali		
Numru ta' avvenimenti (%)	40 (19)	57 (26)
Proporzjon ta' periklu, stratifikat (CI ta' 95%)	0.72 (0.48, 1.09)	
CI = intervall ta' kunfidenza; NE = ma jistax jiġi evalwat; NR = ma ntlahaqx		

Figura 1: Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-investigatur (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) f'CLL14 b'segwitu ta 65 xahar



Il-benefiċċju ta' PFS bi trattament b'venetoclax + obinutuzumab kontra obinutuzumab + chlorambucil ġie osservat fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti evalwati, inkluż pazjenti b'riskju għoli bi thassir f'17p u/jew mutazzjoni *TP53* u/jew *IgVH* mhux immutata.

*Venetoclax flimkien ma' rituximab għat-trattament ta' pazjenti bi CLL li rċievew mill-inqas terapija minn qabel - studju GO28667 (MURANO)*

Studju randomised (1:1), multicentre, open-label fazi 3 evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' venetoclax + rituximab kontra bendamustine + rituximab f'pazjenti b'CLL ittrattati qabel. Il-pazjenti fil-fergħa ta' venetoclax + rituximab spiċċaw l-iskeda tad-doża ta' 5 ġimghat ta' Venclxyto u mbagħad irċievew 400 mg darba kuljum għal 24 xahar mic- Ċiklu 1 Jum 1 ta' rituximab fin-nuqqas ta' progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Rituximab inbeda wara l-iskeda tat-titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimghat b'375 mg / m<sup>2</sup> għal Ċiklu 1 u 500 mg / m<sup>2</sup> għal Ċikli 2-6. Kull ċiklu kien 28 jum. Pazjenti randomised għal bendamustine + rituximab irċievew bendamustine f'70 mg / m<sup>2</sup> f'Jiem 1 u 2 għal 6 ċikli u rituximab kif deskritt hawn fuq.

L-età medjana kienet ta' 65 sena (medda minn 22 sa 85); 74% kienu rġiel, u 97% kienu bojod. Ħin medjan mid-dijanjosji kien ta' 6.7 snin (firxa: 0.3 sa 29.5). Il-linji medjani ta' qabel tat-terapija kienu 1 (medda minn 1 sa 5); u inkludew aġenti alkilanti (94%), antikorpi anti-CD20 (77%), inibituri tal-passaġġ tar-riċettur B-ċellola (2%) u analogi purini preċedenti (81%, inkluż 55% fludarabine + cyclophosphamide + rituximab [FCR]). Fil-linja bażi, 47% tal-pazjenti kellhom nodi waħda jew aktar ≥5 ċm, u 68% kellhom ALC ≥25 x 10<sup>9</sup> / l. Tnaqqis ta' 17p instab f'27% tal-pazjenti, mutazzjonijiet ta' *TP53* f'26%, 11q thassir f'37%, u ġene *IgVH* mhux immuffat f'68%. Iż-żmien medjan ta' segwitu għall-analiżi primarja kien ta' 23.8 xhur (medda ta' 0.0 sa 37.4 xhur).

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni ġiet ivvalutata minn investigaturi li użaw l-IWCLL aġġornati mill-NCI-WG (2008).

Fiz-żmien meta saret l-analiżi primarja (data meta waqfet tingabar id-data 8 ta' Mejju 2017), 16% (32/194) tal-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + rituximab kienu esperjenzaw avveniment ta' PFS, meta mqabbla ma' 58% (114/195) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab (HR: 0.17 [CI ta' 95%: 0.11, 0.25]; p<0.0001, test log-rank stratifikat). L-avvenimenti ta' PFS inkludew 21 avveniment ta' progressjoni tal-marda u 11-il avveniment ta' mewt fil-grupp ta' venetoclax + rituximab, u 98 avveniment ta' progressjoni tal-marda u 16-il avveniment ta' mewt fil-grupp ta' bendamustine + rituximab. Il-PFS medjana ma ntlahqitx għall-

grupp ta' venetoclax + rituximab, u kienet ta' 17.0-il xahar (CI ta' 95%: 15.5, 21.6) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab.

L-istimi ta' PFS ta' 12-il xahar u 24 xahar kienu ta' 93% (CI ta' 95%: 89.1, 96.4) u 85% (CI ta' 95%: 79.1, 90.6) fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u ta' 73% (CI ta' 95%: 65.9, 79.1) u 36% (CI ta' 95%: 28.5, 44.0) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab, rispettivament.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-analiżi primarja ġew ivvalutati wkoll minn IRC li juri tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 81% fir-riskju ta' progressjoni jew mewt għal pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab (HR: 0.19 [CI ta' 95%: 0.13, 0.28]; p < 0.0001).

L-ORR evalwata mill-investigatur għal pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab kienet ta' 93% (CI ta' 95%: 88.8, 96.4), b'rata ta' CR + CRi ta' 27%, rata ta' remissjoni parzjali nodulari (nPR, *nodular partial remission*) ta' 3%, u rata ta' PR ta' 63%. Għal pazjenti ttrattati b'bendamustine + rituximab, l-ORR kienet ta' 68% (CI ta' 95%: 60.6, 74.2), b'rata ta' CR + CRi ta' 8%, rata ta' nPR ta' 6%, u rata ta' PR ta' 53%. It-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*) medjan ma ntlahaqx b'segwitu medjan ta' madwar 23.8 xhur. L-ORR evalwata minn IRC għal pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab kienet ta' 92% (CI ta' 95%: 87.6, 95.6), b'rata ta' CR + CRi ta' 8%, rata ta' nPR ta' 2%, u rata ta' PR ta' 82%. Għal pazjenti ttrattati b'bendamustine + rituximab, l-ORR evalwata minn IRC kienet ta' 72% (CI ta' 95%: 65.5, 78.5), b'rata ta' CR + CRi ta' 4%, rata ta' nPR ta' 1%, u rata ta' PR ta' 68%. Id-diskrepanza bejn ir-rati ta' CR evalwati minn IRC u mill-investigatur kienet dovuta għall-interpretazzjoni ta' adenopatija residwa fuq is-CT scans. Tmintax-il pazjent fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u 3 pazjenti fil-grupp ta' bendamustine + rituximab kellhom mudullun negattiv u glandoli limfatiċi ta' <2 ċm.

MRD fit-tmiem tat-trattament ta' kombinazzjoni ġiet evalwata bl-użu ta' ASO-PCR u/jew ċitometrija tal-fluss. Negattività għal MRD kienet definita bhala inqas minn ċellula waħda tas-CLL għal kull 10<sup>4</sup> lewkoċiti. Ir-rati ta' negattività għal MRD fid-demmi periferali kienu ta' 62% (CI ta' 95%: 55.2, 69.2) fil-grupp ta' venetoclax + rituximab meta mqabbla ma' 13% (CI ta' 95%: 8.9, 18.9) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab. Minn dawk li kellhom riżultati ta' analiżi ta' MRD disponibbli fid-demmi periferali, 72% (121/167) fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u 20% (26/128) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab nstabu li kienu negattivi għal MRD. Ir-rati ta' negattività għal MRD fil-mudullun kienu ta' 16% (CI ta' 95%: 10.7, 21.3) fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u ta' 1% (CI ta' 95%: 0.1, 3.7) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab. Minn dawk li kellhom riżultati ta' analiżi ta' MRD disponibbli fil-mudullun, 77% (30/39) fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u 7% (2/30) fil-grupp ta' bendamustine + rituximab nstabu li kienu negattivi għal MRD.

L-OS medjana ma kinitx intlaħqet f'ebda wiehed mill-gruppi ta' trattament. Mewt seħhet fi 8% (15/194) tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax + rituximab u f'14% (27/195) tal-pazjenti ttrattati b'bendamustine + rituximab (proporzjon ta' periklu: 0.48 [CI ta' 95%: 0.25, 0.90]).

Sad-data meta waqfet tingabar id-*data*, 12% (23/194) tal-pazjenti fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u 43% (83/195) tal-pazjenti fil-grupp ta' bendamustine + rituximab kienu bdew trattament ġdid kontra l-lewkimja jew kienu mietu (proporzjon ta' periklu stratifikat: 0.19; [CI ta' 95%: 0.12, 0.31]). Iż-żmien medjan għal trattament ġdid kontra l-lewkimja jew mewt ma ntlahaqx fil-grupp ta' venetoclax + rituximab u kien ta' 26.4 xhur fil-grupp ta' bendamustine + rituximab.

#### *Segwitu ta' 59 xahar*

L-effikaċja ġiet evalwata wara segwitu medjan ta' 59 xahar (data meta waqfet tingabar id-*data* 8 ta' Mejju 2020). Ir-riżultati tal-effikaċja għas-segwitu ta' 59 xahar MURANO huma ppreżentati fit-Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati tal-effikaċġa evalwati mill-investigatur f'MURANO (segwitu ta' 59 xahar)

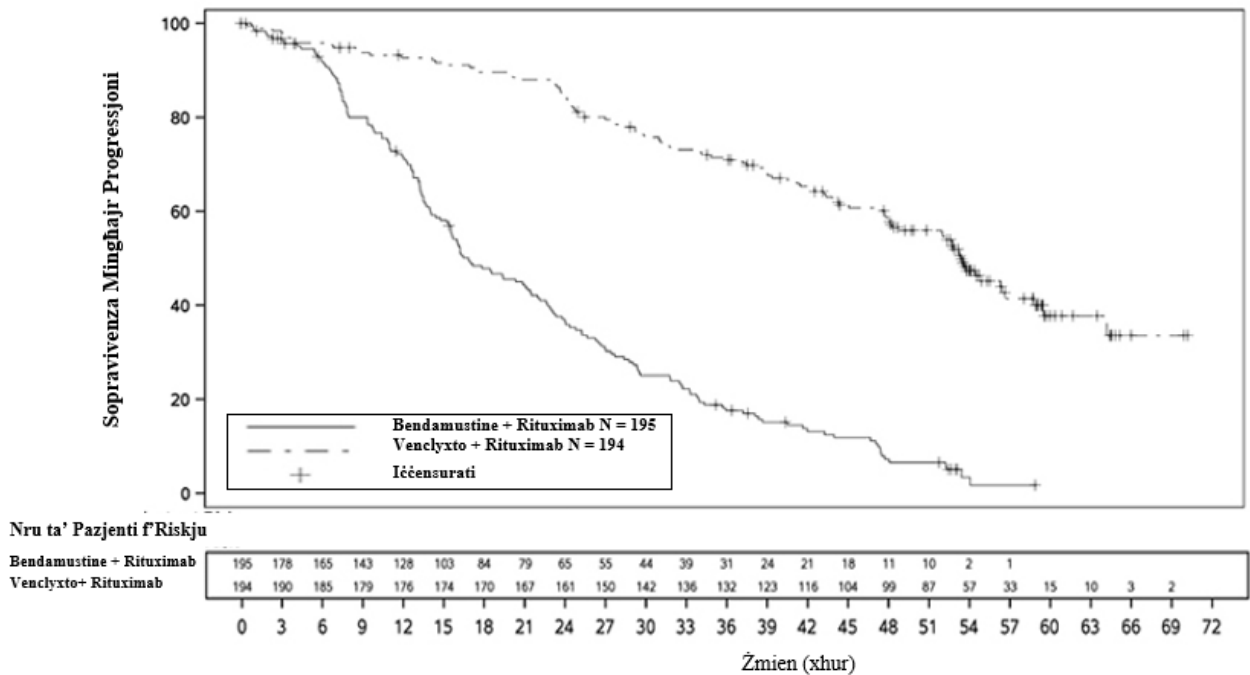
<b>Punt finali</b>	<b>Venetoclax + rituximab N = 194</b>	<b>Bendamustine + rituximab N = 195</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>		
Numru ta' avvenimenti (%) <sup>a</sup>	101 (52)	167 (86)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	54 (48.4, 57.0)	17 (15.5, 21.7)
Proporzjon ta' periklu, stratifikat (CI ta' 95%)	0.19 (0.15, 0.26)	
<b>Sopravivenza globali</b>		
Numru ta' avvenimenti (%)	32 (16)	64 (33)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.40 (0.26, 0.62)	
Stima ta' 60 xahar, % (CI ta' 95%)	82 (76.4, 87.8)	62 (54.8, 69.6)
<b>Żmien sat-trattament kontra l-lewkimja li jmiss</b>		
Numru ta' avvenimenti (%) <sup>b</sup>	89 (46)	149 (76)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	58 (55.1, NE)	24 (20.7, 29.5)
Proporzjon ta' periklu, stratifikat (CI ta' 95%)	0.26 (0.20, 0.35)	
<b>Negattivtà għal MRD<sup>c</sup></b>		
Demm periferali fit-tmiem tat-trattament, n (%) <sup>d</sup>	83 (64)	NA <sup>f</sup>
Stima ta' PFS fuq 3 snin mit-tmiem tat-trattament, % (CI ta' 95%) <sup>e</sup>	61 (47.3, 75.2)	NA <sup>f</sup>
Stima ta' OS fuq 3 snin mit-tmiem tat-trattament, % (CI ta' 95%) <sup>e</sup>	95 (90.0, 100.0)	NA <sup>f</sup>
CI= intervall ta' kunfidenza; MRD = marda minima residwa; NE = ma jistax jiġi evalwat; OS= sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; NA = mhux applikabbli. <sup>a</sup> 87 u 14-il avveniment fil-grupp ta' venetoclax + rituximab kienu minhabba progressjoni tal-marda u mewt, meta mqabbla ma' 148 u 19-il avveniment fil-grupp ta' bendamustine + rituximab, rispettivament. <sup>b</sup> 68 u 21 avveniment fil-grupp ta' venetoclax + rituximab kienu minhabba li l-pazjenti bdew trattament ġdid kontra l-lewkimja u minhabba mewt, meta mqabbla ma' 123 u 26 avveniment fil-grupp ta' bendamustine + rituximab, rispettivament. <sup>c</sup> Marda residwa minima ġiet evalwata bl-użu ta' polymerase chain reaction ta' oligonucleotide speċifiku għall-allele (ASO-PCR - <i>allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction</i> ) u/jew ċitometrija tal-fluss. Il-limitu għal stat negattiv kienet ċellula ta' CLL waħda għal kull 10 <sup>4</sup> lewkoċiti. <sup>d</sup> F'pazjenti li lestew it-trattament b'venetoclax mingħajr progressjoni (130 pazjent). <sup>e</sup> F'pazjenti li lestew it-trattament b'venetoclax mingħajr progressjoni u kienu negattivi għal MRD (83 pazjent). <sup>f</sup> L-ebda ekwivalenti għaż-żjara tat-tmiem tat-trattament fil-grupp ta' bendamustine + rituximab.		

B'kollox, 130 pazjent fil-grupp ta' venetoclax + rituximab lestew sentejn ta' trattament b'venetoclax mingħajr progressjoni. Għal dawn il-pazjenti, l-istima ta' PFS fuq 3 snin wara t-trattament kienet ta' 51% (CI ta' 95%: 40.2, 61.9).

Il-kurva Kaplan-Meier tal-PFS evalwata mill-investigatur hija murija fil-Figura 2.

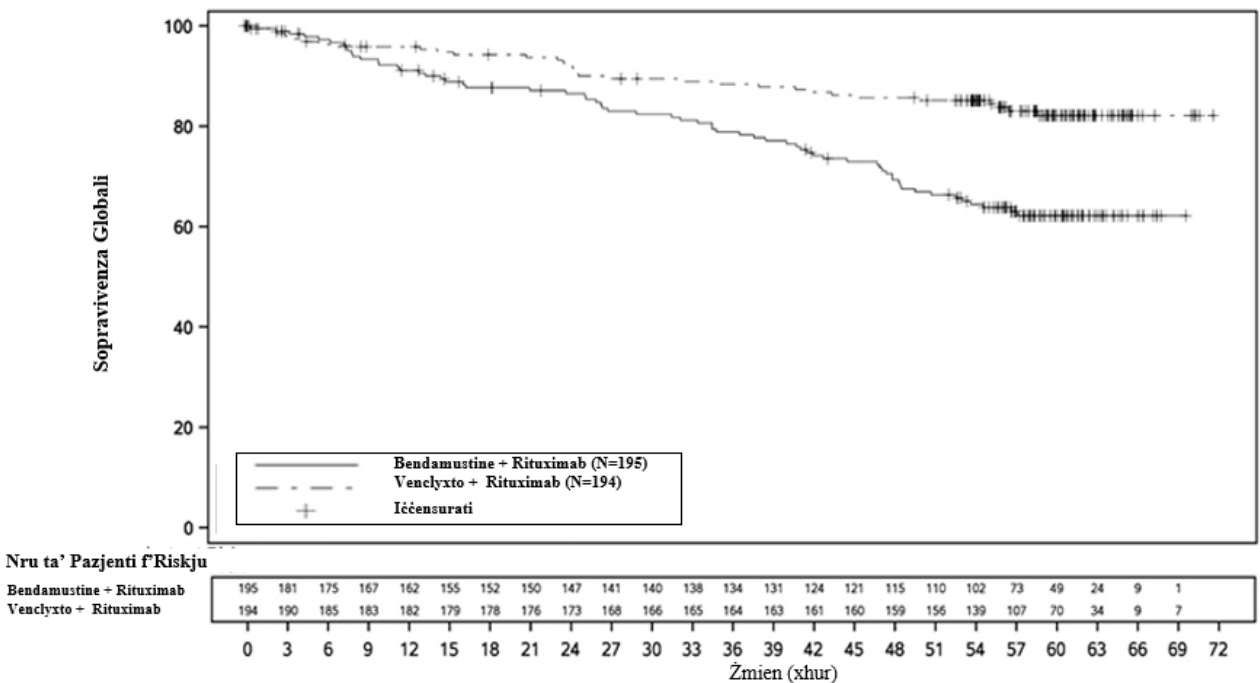


Figura 2: Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-investigatur (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) f'MURANO (data meta waqfet tingabar id-data 8 ta' Mejju 2020) b'segwitu ta' 59 xahar



Il-kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali hija murija fil-Figura 3.

Figura 3: Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) f'MURANO (data meta waqfet tingabar id-data 8 ta' Mejju 2020) b'segwitu ta' 59 xahar



## Riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp

Il-benefiċċju ta' PFS osservat ta' venetoclax + rituximab meta mqabbel ma' bendamustine + rituximab kien osservat b' mod konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti evalwati, inkluż pazjenti b' riskju għoli bi thassir f' 17p/mutazzjoni TP53 u/jew IgVH mhux immutata (Figura 4).

Figura 4: Forest plot ta' sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-investigatur f' sottogruppi minn MURANO (data meta waqfet tingabar id-data 8 ta' Mejju 2020) b' segwitu ta' 59 xahar

Sottogruppi	Bendamustine+ Rituximab (N=195)		Medjan (Xhur)	N	Venetoclax+ Rituximab (N=194)		95% Wald CI	Venetoclax+ Rituximab ahjar	Bendamustine+ Rituximab ahjar
	Total n	n			Medjan (Xhur)	Proporzjon ta' Periklu			
<b>Il-Pazjenti Kollha</b>	389	195	17.0	194	53.6	0.21	(0.16, 0.27)		
<b>Thassir tal-Kromożoma 17p (ċentrali)</b>									
Normali	250	123	21.6	127	55.1	0.19	(0.13, 0.27)		
Anormali	92	46	14.6	46	47.9	0.27	(0.16, 0.45)		
<b>Mutazzjoni ta' p53 u/jew Thassir ta' 17p (ċentrali)</b>									
M' għadewx minn mutazzjoni	201	95	22.9	106	56.6	0.18	(0.12, 0.26)		
Għadew minn mutazzjoni	147	75	14.2	72	45.3	0.26	(0.17, 0.38)		
<b>Grupp ta' Età (65 sena)</b>									
<65	186	89	15.4	97	49.0	0.20	(0.14, 0.29)		
≥65	203	106	21.7	97	57.0	0.20	(0.14, 0.30)		
<b>Grupp ta' Età (75 sena)</b>									
<75	336	171	16.4	165	53.5	0.21	(0.16, 0.28)		
≥75	53	24	20.0	29	64.5	0.24	(0.12, 0.51)		
<b>Numru ta' Korsijiet Preċedenti</b>									
1	228	117	16.4	111	54.0	0.18	(0.13, 0.26)		
> 1	161	78	18.6	83	53.1	0.25	(0.17, 0.38)		
<b>Bulky Disease (Noduli Limfatiċi bl-Akbar Dijametru)</b>									
< 5 cm	197	97	16.6	100	53.8	0.21	(0.14, 0.30)		
≥ 5 cm	172	88	15.8	84	48.4	0.19	(0.13, 0.29)		
<b>Status tal-Mutazzjoni ta' IgVH fil-Linja Bażi</b>									
Għadew minn mutazzjoni	104	51	24.2	53	MA	0.14	(0.07, 0.26)		
M' għadewx minn mutazzjoni	246	123	15.7	123	52.2	0.19	(0.13, 0.26)		
<b>Refrattarja vs. Rikaduta għat-Terapija Preċedenti l-Aktar Riċenti</b>									
Refrattarja	59	29	13.6	30	31.9	0.34	(0.17, 0.66)		
Rikaduta	330	166	18.6	164	53.8	0.19	(0.14, 0.25)		

L-istat ta' thassir f' 17p ġie determinat abbażi ta' riżultati tat-testijiet ta' laboratorju ċentrali.  
Il-proporzjon ta' periklu mhux stratifikat jidher fuq l-assi X bi skala logaritmika.  
NE = ma jistax jiġi evalwat.

## Venetoclax bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti bis-CLL li għandhom tnehhija ta' 17p jew mutazzjoni TP53 – studju M13-982

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' venetoclax f' 107 pazjenti b' CLL ittrattati minn qabel bi tnehhija ta' 17p ġew evalwati fi studju ta' fergħa waħda, open-label, multiċentriċi (M13-982). Il-pazjenti segwew skeda tat-tirazzjoni tad-doża ta' 4 sa 5 ġimgħat li tibda b' 20 mg u li tiżdied sa 50 mg, 100 mg, 200 mg u fl-aħħar sa 400 mg darba kuljum. Il-pazjenti komplew jirċievu 400 mg ta' venetoclax darba kuljum sal-osservazzjoni tal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. L-età medjana kienet ta' 67 sena (firxa: 37 sa 85 sena); 65% kienu rġiel, u 97% kienu bojod. Iż-mien medjan sa mid-dijanjsi kien ta' 6.8 snin (firxa: 0.1 sa 32 sena; N=106). L-għadd medjan ta' kuri kontra s-CLL qabel kien 2 (firxa: 1 sa 10 kuri); 49.5% b' analogu tan-nukleosidi, 38% b' rituximab minn qabel, u 94% b' sustanzi alkilanti minn qabel (inkluż 33% b' bendamustine minn qabel). Fil-linja bażi, 53% tal-pazjenti kellhom nodula waħda jew aktar ≥ 5 cm, u 51% kellhom ALC ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l. Mill-pazjenti, 37% (34/91) kienu refrattarji għal fludarabine, 81% (30/37) kellhom il-gene mhux mutat IgVH, u 72% (60/83) kellhom il-mutazzjoni TP53. Iż-żmien medjan tat-trattament fiż-żmien tal-evalwazzjoni kien ta' 12 xahar (firxa: 0 sa 22 xahar).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-ORR kif ivvalutata mill-IRC bl-użu tal-linji gwida tal-IWCLL aġġornati tal-NCI-WG (2008). Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija f' Tabella 12. Id-data tal-effikaċja hija pprezentata għal 107 pazjenti bid-data tal-iskadenza tad-data 30 April 2015. 51 pazjent addizzjonali ġew irregistrati f' koorti ta' espansjoni tas-sigurtà. Riżultati tal-effikaċja vvalutati mill-investigatur huma pprezentati għal 158 pazjent b' data tal-iskadenza tad-data aktar tard 10 Ġunju 2016. Il-hin medju fuq it-trattament ta' 158 pazjent kien 17-il xahar (firxa 0 sa 34 xahar).

Tabella 12: Ir-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'CLL ittrattati minn qabel bi tneħħija ta' 17p (Studju M13-982)

<b>Punt finali</b>	<b>Valutazzjoni tal-IRC (N = 107)<sup>a</sup></b>	<b>Valutazzjoni tal- investigatur (N = 158)<sup>b</sup></b>
Data tal-iskadenza tad- <i>data</i>	30 April 2015	10 Ġunju 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70.5, 86.6)	77 (69.9, 83.5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, xhur, medjan (95% CI)	NR	27.5 (26.5, NR)
PFS, % (95% CI) Stima ta' 12-il xahar Stima ta' 24 xahar	72 (61.8, 79.8)  NA	77(69.1, 82.6) 52(43, 61)
PFS, xhur, medjan (95% CI)	NR	27.2 (21.9, NR)
TTR, xhur, medjan (firxa)	0.8 (0.1-8.1)	1.0 (0.5-4.4)
<sup>a</sup> Pazjent wieħed ma garrabx it-tneħħija ta' 17p. <sup>b</sup> Jinkludi 51 pazjent addizzjonali mill-koorti ta' espansjoni tas-sigurtà. CI = intervall ta' fiduċja; CR = remissjoni kompleta; CRi = remissjoni kompleta bi rkupru mhux komplet tal-mudullun; DOR = durata tar-rispons; IRC = kumitat indipendenti tal-evalwazzjoni; nPR = PR nodulari; NA = mhux disponibbli; NR = mhux milhuq; ORR = rata ta' rispons globali; PFS = sopravivenza bla progressjoni, PR = remissjoni parzjali; TTR = żmien għall-ewwel rispons.		

Ir-residwu minimu tal-marda (MRD) kien evalwat bl-użu ta' ċitometrija tal-fluss f'93 minn 158 pazjenti li laħqu CR, CRi, jew PR bil-marda li jibqa' limitata bit-trattament ta' venetoclax. In-negattività tal-MRD kienet definita bħala rizultat taħt 0.0001 (<1 ċellula tas-CLL għal kull 10<sup>4</sup> lewkoċiti fil-kampjun). Sebgha u għoxrin fil-mija (42/158) tal-pazjenti kellhom MRD negattiv fid-demem periferali, inkluż 16-il pazjent li kellhom MRD negattiv fil-mudullun.

*Venetoclax bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti bis-CLL li fallaw inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B – studju M14-032*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' venetoclax f'pazjenti bis-CLL li qabel kienu ttrattati bi u fallaw it-terapija b'ibrutinib jew idelalisib ġew evalwati fi studju open-label, multiċentriku, fejn il-pazjenti ma ntgħazlux b'mod każwali, tal-fażi 2 (M14-032). Il-pazjenti rċewew venetoclax permezz ta' skeda tat-titrazzjoni tad-doża rakkomandata li. Il-pazjenti komplew jirċievu 400 mg ta' venetoclax darba kuljum sal-osservazzjoni tal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Fiż-żmien tal-iskadenza tad-*data* (26 ta' Ġunju), 127 pazjent kienu rreġistrati u ttrattati b'venetoclax. Minn dawn, 91 pazjent kienu rċewew terapija minn qabel b'ibrutinib (Fergħa A) u 36 kienu rċewew terapija minn qabel b'idelalisib (Fergħa B). L-età medjana kienet ta' 66 sena (firxa: 28 sa 85 sena), 70% kienu rġiel, u 92% kienu bojod. Iż-żmien medjan sa mid-dijanjsi kien ta' 8.3 snin (firxa: 0.3 sa 18.5 sena; N=96). L-aberrazzjonijiet kromosomali kienu tneħħija ta' 11q (34%, 43/127), tneħħija ta' 17p (40%, 50/126), mutazzjoni TP53 (38%, 26/68) u IgVH mhux mutata (78%, 72/92). Fil-linja bażi, 41% tal-pazjenti kellhom nodula waħda jew aktar ≥5 cm, u 31% kellhom ALC ≥25 x 10<sup>9</sup>/l. In-numru medjan ta' kuri tal-onkologija minn qabel kien ta' 4 (firxa: 1 sa 15) f'pazjenti ttrattati b'ibrutinib u 3 (firxa: 1 sa 11) f'pazjenti ttrattati b'idelalisib. B'mod ġenerali, 65% tal-pazjenti rċewew analogu tan-nukleosidi minn qabel, 86% rituximab, 39% antikorpi monoklonali oħrajn, u 72% sustanza alkilanti (inkluż 41% b'bendamustine). Fiż-żmien tal-evalwazzjoni, id-dewmien medjan tat-trattament b'venetoclax kien 14.3 xhur (medda: 0.1 sa 31.4 xahar).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-ORR skont il-linji gwida tal-IWCLL aġġornati min-NCI-WG. Il-valutazzjonijiet tar-rispons twettqu fi 8 ġimgħat, f'24 ġimgħa, u kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Tabella 13: Ir-riżultati tal-effikaċja kif ivvalutati mill-investigatur f'pazjenti li fallaw inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B (studju M14-032)

<b>Punt finali</b>	<b>Fergħa A (fallimenti ta' ibrutinib) (N = 91)</b>	<b>Fergħa B (fallimenti ta' idelalisib) (N = 36)</b>	<b>Total (N = 127)</b>
ORR, % (95% CI)	65 (54.1, 74.6)	67 (49.0, 81.4)	65 (56.4, 73.6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI) Stima ta' 12 xhur Stima ta' 24-il xhur	75 (64.7, 83.2) 51 (36.3, 63.9)	80 (63.1, 90.1) 61 (39.6, 77.4)	77 (68.1, 83.4) 54 (41.8, 64.6)
PFS, xhur, medjan (95% CI)	25 (19.2, NR)	NR (16.4, NR)	25 (19.6, NR)
OS, % (95% CI) Stima ta' 12 xhur	91 (82.8, 95.4)	94.2 (78.6, 98.5)	92 (85.6, 95.6)
TTR, xhur, medjan (firxa)	2.5 (1.6-14.9)	2.5 (1.6-8.1)	2.5 (1.6-14.9)
Tneħħija ta' 17p u/jew Stat ta' mutazzjoni <i>TP53</i> ORR, % (95% CI)			
Iva	(n=28) 61 (45.4, 74.9)	(n=7) 58 (27.7, 84.8)	(n=35) 60 (46.6, 73.0)
Le	(n=31) 69 (53.4, 81.8)	(n=17) 71 (48.9, 87.4)	(n=48) 70 (57.3, 80.1)
CI = intervall ta' kunfidenza; CR = remissjoni kompleta; CRi = remissjoni kompleta b'irkupru mhux komplet tal-mudullun; nPR = PR nodulari; NR = mhux milhuq; ORR = ir-rata ta' rispons; OS = sopravivenza totali; PFS = sopravivenza bla progressjoni, PR = remissjoni parzjali, TTR = żmien għall-ewwel rispons			

Id-*data* tal-effikaċja giet evalwata aktar permezz ta' IRC li juri ORR ikkombinat ta' 70% (Fergħa A: 70%; Fergħa B: 69%). Pazjent wiehed (insuffiċjenza ta' ibrutinib) laħaq CRi. L-ORR għall-pazjenti bi thassir ta' 17p u/jew mutazzjoni ta' *TP53* kienet 72% (33/46) (95% CI: 56.5, 4.0) f'Fergħa A u 67% (8/12) (95% CI: 34.9, 90.1) f'fergħa B. Għall-pazjenti mingħajr tneħħija ta' 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, l-ORR kienet 69% (31/45) (95% CI: 53.4, 81.8) f'fergħa A u 71% (17/24) (95% CI: 48.9, 87.4) f'fergħa B.

Medjan OS u DOR medjana ma ntlahqux mas-segwitu medjan ta' madwar 14.3 xhur għal driegħ A u 14.7 xhur għal driegħ B.

Ħamsa u għoxrin fil-mija (32/127) tal-pazjenti kellhom MRD negattiv fid-demmi periferali, inkluż 8 pazjenti li kienu MRD negattiv fil-mudullun ukoll.

#### *Lewkimja Majelojde Akuta*

Venetoclax gie studjat f'pazjenti adulti li kellhom età ta'  $\geq 75$  sena, jew li kellhom komorbiditajiet li kienu jeskludu l-użu tal-kimoterapja tal-induzzjoni intensiva abbażi ta' mill-inqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: status tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fil-linja bażi ta' 2–3, komorbidità kardijaka jew pulmonari severa, indeboliment moderat tal-fwied, tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta'  $< 45$  mL/min, jew komorbidità oħra.

*Venetoclax flimkien ma' azacitidine għat-trattament tal-pazjenti b'AML li tkun għadha kif għiet iddijanjistikata - studju M15-656 (VIALE-A)*

VIALE-A kien studju ta' fażi 3 randomised (2:1), double-blind, u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif għiet iddijanjistikata u li ma kinux eligibbli għal kimoterapija intensiva.

Il-pazjenti fi VIALE-A temmew l-iskeda tat-titrazzjoni ta' kuljum ta' 3 ijiem għal doża finali ta' 400 mg darba kuljum matul l-ewwel ċiklu tat-trattament ta' 28 jum (ara sezzjoni 4.2) u wara rċevew venetoclax 400 mg mill-halq darba kuljum f'ċikli sussegwenti. Azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> ngħata gol-vini jew taħt il-ġilda f'Jiem 1-7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, minn Jum 1 ta' Ċiklu 1. Matul it-titrazzjoni, il-pazjenti ngħataw profilassi għat-TLS u nżammu l-isptar għall-monitoraġġ. Ladarba l-valutazzjoni tal-mudullun ikkonfermat remissjoni, definita bħala inqas minn 5% blasts tal-lewkimja b'ċitopenja tal-grad 4 wara t-trattament ta' Ċiklu 1, venetoclax jew il-plaċebo ġew interrotti għal sa 14-il jum jew sakemm intlaħaq ANC ≥500/mikrolitru u għadd tal-plejtlits ta' ≥ 50 × 10<sup>3</sup>/mikrolitru. Għall-pazjenti b'mard reżistenti fi tmiem Ċiklu 1, twettqet valutazzjoni tal-mudullun wara Ċiklu 2 jew 3 u kif indikat klinikament. Azacitidine tkompla fl-istess jum bħal venetoclax jew il-plaċebo wara l-interruzzjoni (ara sezzjoni 4.2). It-tnaqqis fid-doża ta' azacitidine ġie implimentat fil-prova klinika għall-immaniġġjar tal-effett tossiku ematologiku (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' azacitidine). Il-pazjenti komplew jirċievu ċikli tat-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Total ta' 431 pazjent kienu randomised: 286 għall-grupp ta' venetoclax + azacitidine u 145 għall-grupp tal-plaċebo + azacitidine. Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-grupp ta' venetoclax + azacitidine u dak tal-plaċebo + azacitidine. B'kollox, l-età medjana kienet ta' 76 sena (firxa: 49 sa 91 sena), 76% kienu bojod, 60% kienu rġiel, u l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien 0 jew 1 għal 55% tal-pazjenti, 2 għal 40% tal-pazjenti, u 3 għal 5% tal-pazjenti. Kien hemm 75% tal-pazjenti b'AML de novo u 25% b'AML sekondarja. Fil-linja bażi, 29% tal-pazjenti kellhom għadd ta' blasts fil-mudullun ta' < 30%, 22% tal-pazjenti kellhom għadd ta' blasts fil-mudullun ta' ≥ 30% sa < 50%, u 49% kellhom ≥ 50%. Kien hemm riskju ċitogenetiku intermedju jew baxx f'63% u 37% tal-pazjenti, rispettivament. Ġew identifikati l-mutazzjonijiet li ġejjin: Mutazzjonijiet ta' TP53 f'21% (52/249), mutazzjoni ta' IDH1 u/jew IDH2 f'24% (89/372), 9% (34/372) b'IDH1, 16% (58/372) b'IDH2, 16% (51/314) b'FLT3, u 18% (44/249) b'NPM1.

Il-punti aħħarin primarji tal-effikaċja tal-istudju kienu s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*), imkejla mid-data tar-randomisation sal-mewt minn kwalunkwe kawża u r-rata komposta ta' CR (remissjoni kompleta + remissjoni kompleta bi rkupru mhux komplet tal-għadd tad-demem [CR+CRi]). Iż-żmien medjan totali ta' segwitu fil-mument tal-analiżi primarja kien ta' 20.5 xhur (firxa: < 0.1 sa 30.7 xhur).

Venetoclax + azacitidine urew tnaqqis ta' 34% fir-riskju ta' mewt meta mqabbla mal-plaċebo + azacitidine (p < 0.001). Ir-rizultati huma muriġa fit-Tabella 14.

Tabella 14: Riżultati tal-effikaċja fi VIALE-A

Punt finali	Venetoclax + azacitidine	Plaċebo + azacitidine
Sopravivenza globali <sup>a</sup>	(N = 286)	(N = 145)
Numru ta' avvenimenti n (%)	161 (56)	109 (75)
Sopravivenza medjana, xhur (CI ta' 95%)	14.7 (11.9, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)
Proporzjon ta' periklu <sup>b</sup> (CI ta' 95%)	0.66 (0.52, 0.85)	
Valur p <sup>b</sup>	< 0.001	
Rata ta' CR+CRi <sup>c</sup>	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (CI ta' 95%)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
Valur p <sup>d</sup>	< 0.001	

CI = *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); CR = *complete remission* (remissjoni kompleta) kienet definita bħala għadd assolut ta' newtrofili ta' > 1,000/mikrolitru, plejtlits ta' > 100,000/mikrolitru, indipendenza mit-trasfużjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, u mudullun ta' < 5% blasts. Nuqqas ta' blasts fiċ-ċirkolazzjoni u blasts b'Auer rods; nuqqas ta' mard ekstramedullari; CRi = *complete remission with incomplete blood count recovery* (remissjoni kompleta bi rkupru mhux komplet tal-għadd tad-demmm)

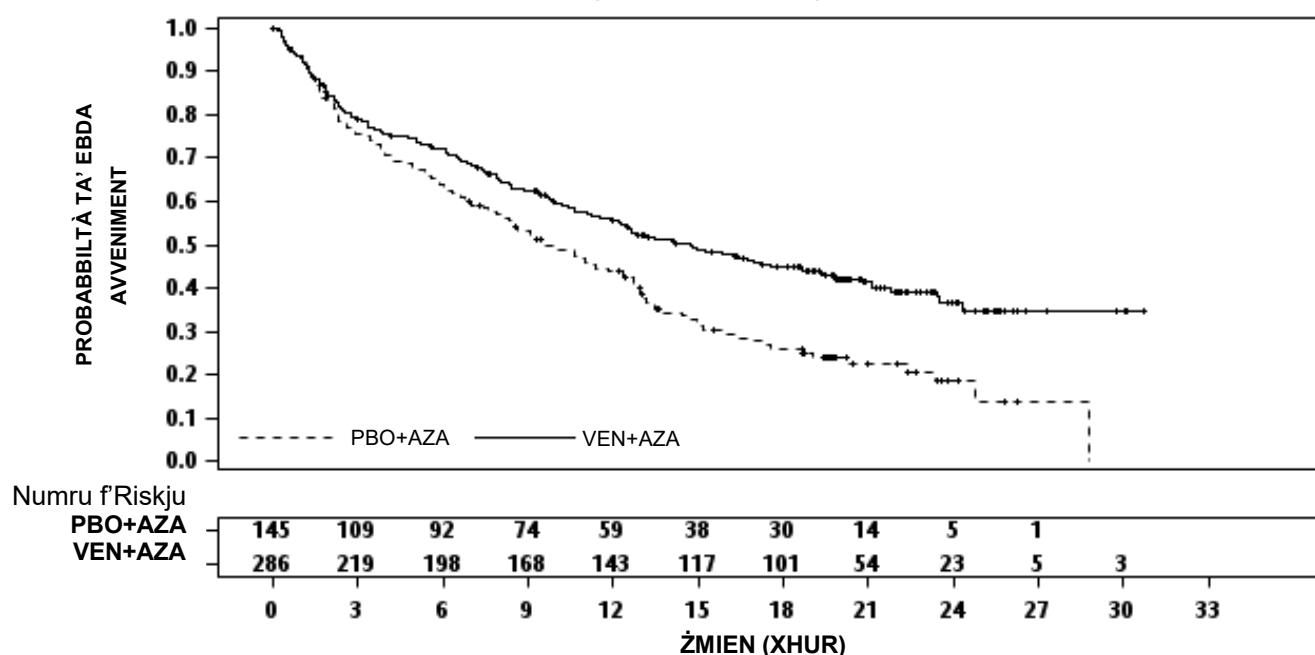
<sup>a</sup>Stima Kaplan-Meier fit-tieni analiżi interim (data meta waqfet tingabar id-*data*: l-4 ta' Jannar 2020).

<sup>b</sup>L-istima tal-proporzjon ta' periklu (venetoclax + azacitidine kontra plaċebo + azacitidine) hija bbażata fuq il-mudell tal-perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat biċ-ċitoġenetika (riskju intermedju, riskju baxx) u l-età (18 sa < 75, ≥ 75) kif assenjati fir-randomisation; il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat bl-istess fatturi.

<sup>c</sup>Ir-rata ta' CR+CRi hija minn analiżi interim ipplanata tal-ewwel 226 pazjent randomised b'6 xhur ta' segwitu fl-ewwel analiżi interim (data meta waqfet tingabar id-*data*: l-1 ta' Ottubru 2018).

<sup>d</sup>Il-valur p huwa minn test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat bl-età (18 sa < 75, ≥ 75) u r-riskju ċitoġenetiku (riskju intermedju, riskju baxx) kif assenjati fir-randomisation.

Figura 5: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali fi VIALE-A



Il-punti ahħarin sekondarji ewlenin tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 15.

Tabella 15: Punti ahħarin addizzjonali tal-effikaċja fi VIALE-A

<b>Punt finali</b>	<b>Venetoclax + azacitidine N = 286</b>	<b>Plaċebo + azacitidine N = 145</b>
Rata CR n (%) (CI ta' 95%) Valur p <sup>a</sup>	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
DOR medjana <sup>b</sup> , xhur (CI ta' 95%)	17.5 (15.3, -)	13.3 (8.5, 17.6)
Rata ta' CR + CRi n (%) (CI ta' 95%) DOR medjana <sup>b</sup> , xhur (CI ta' 95%)	190 (66) (61, 72) 17.5 (13.6, -)	41(28) (21, 36) 13.4 (5.8, 15.5)
Rata ta' CR+CRi sal-bidu ta' Ċiklu 2, n (%) (CI ta' 95%) Valur p <sup>a</sup>	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
Rata ta' indipendenza mit-trasfużjoni, plejtlits n (%) (CI ta' 95%) Valur p <sup>a</sup>	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
Rata ta' indipendenza mit-trasfużjoni, ċelluli ħomor tad-demm n (%) (CI ta' 95%) Valur p <sup>a</sup>	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
Rata ta' rispons ta' CR+CRi MRD <sup>d</sup> n (%) (CI ta' 95%) Valur p <sup>a</sup>	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
Sopravivenza mingħajr avveniment Numru ta' avvenimenti, n (%) EFS medjana <sup>c</sup> , xhur (CI ta' 95%) Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) <sup>c</sup> Valur p <sup>c</sup>	191 (67) 9.8 (8.4, 11.8)	122 (84) 7.0 (5.6, 9.5)
	0.63 (0.50, 0.80)	
	< 0.001	
<p>CI = <i>confidence interval</i> (intervall ta' kunfidenza); CR = <i>complete remission</i> (remissjoni kompleta); CRi = <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i> (remissjoni kompleta bi rkupru mhux komplet tal-għadd tad-demm); DOR = <i>duration of response</i> (durata tar-rispons); EFS = <i>event-free survival</i> (sopravivenza mingħajr avveniment); MRD = <i>minimal/measurable residual disease</i> (marda residwa minima/li tista' titkejjel); n = numru ta' risponsi jew numru ta' avvenimenti; - = ma ntlahqitx.</p> <p>CR (remissjoni kompleta) kienet definita bħala għadd assolut ta' newtrofili ta' &gt; 1,000/mikrolitru, plejtlits ta' &gt; 100,000/mikrolitru, indipendenza mit-trasfużjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm, u mudullun ta' &lt; 5% blasts. Nuqqas ta' blasts fiċ-ċirkolazzjoni u blasts b'Auer rods; nuqqas ta' mard ekstramedullari.</p>		

L-indipendenza mit-trasfużjoni kienet definita bhala perjodu ta' mill-inqas 56 jum konsekuttiv ( $\geq 56$  jum) minghajr trasfużjoni wara l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju u mal-ahhar doża jew qabilha tal-medicina tal-istudju + 30 jum, jew qabel rikaduta jew progressjoni tal-marda jew qabel il-bidu tat-terapija ta' wara t-trattament, skont liema sehhet l-ewwel.

<sup>a</sup>Il-valur p huwa minn test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat bl-età (18sa < 75,  $\geq 75$ ) u r-riskju citogenetiku (riskju intermedju, riskju baxx) kif assenjati fir-randomisation.

<sup>b</sup>DOR (durata tar-rispons) kienet definita bhala z-żmien mill-ewwel rispons ta' CR ghal DOR ta' CR, mill-ewwel rispons ta' CR jew CRI ghal DOR ta' CR+CRi, mill-ewwel data ta' rikaduta morfologika kkonfermata, marda progressiva kkonfermata jew mewt minhabba progressjoni tal-marda, skont liema sehhet l-ewwel. Id-DOR medjana hija mill-istima Kaplan-Meier.

<sup>c</sup>L-istima tal-proporzjon ta' periklu (venetoclax + azacitidine kontra placebo + azacitidine) hija bbażata fuq il-mudell tal-perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat bl-età (18sa < 75,  $\geq 75$ ) u ċitogenetika (riskju intermedju, riskju baxx) kif assenjati fir-randomisation; il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat bl-istess fatturi.

<sup>d</sup>Ir-rata ta' rispons ta' CR+CRi MRD hija definita bhala l-% tal-pazjenti li kisbu CR jew CRi u wrew rispons ta' MRD ta'  $< 10^{-3}$  blasts fil-mudullun kif iddeterminati minn assaġġ taċ-ċitrometrija tal-fluss b'bosta kuluri, ċentrali u standardizzati.

<sup>e</sup>Stima Kaplan-Meier.

Mill-pazjenti bil-mutazzjoni *FLT3*, ir-rati ta' CR + CRi kienu 72% (21/29; [CI ta' 95%: 53, 87]) u 36% (8/22; [CI ta' 95%: 17, 59]) fil-gruppi ta' venetoclax + azacitidine u tal-placebo + azacitidine, rispettivament (p = 0.021).

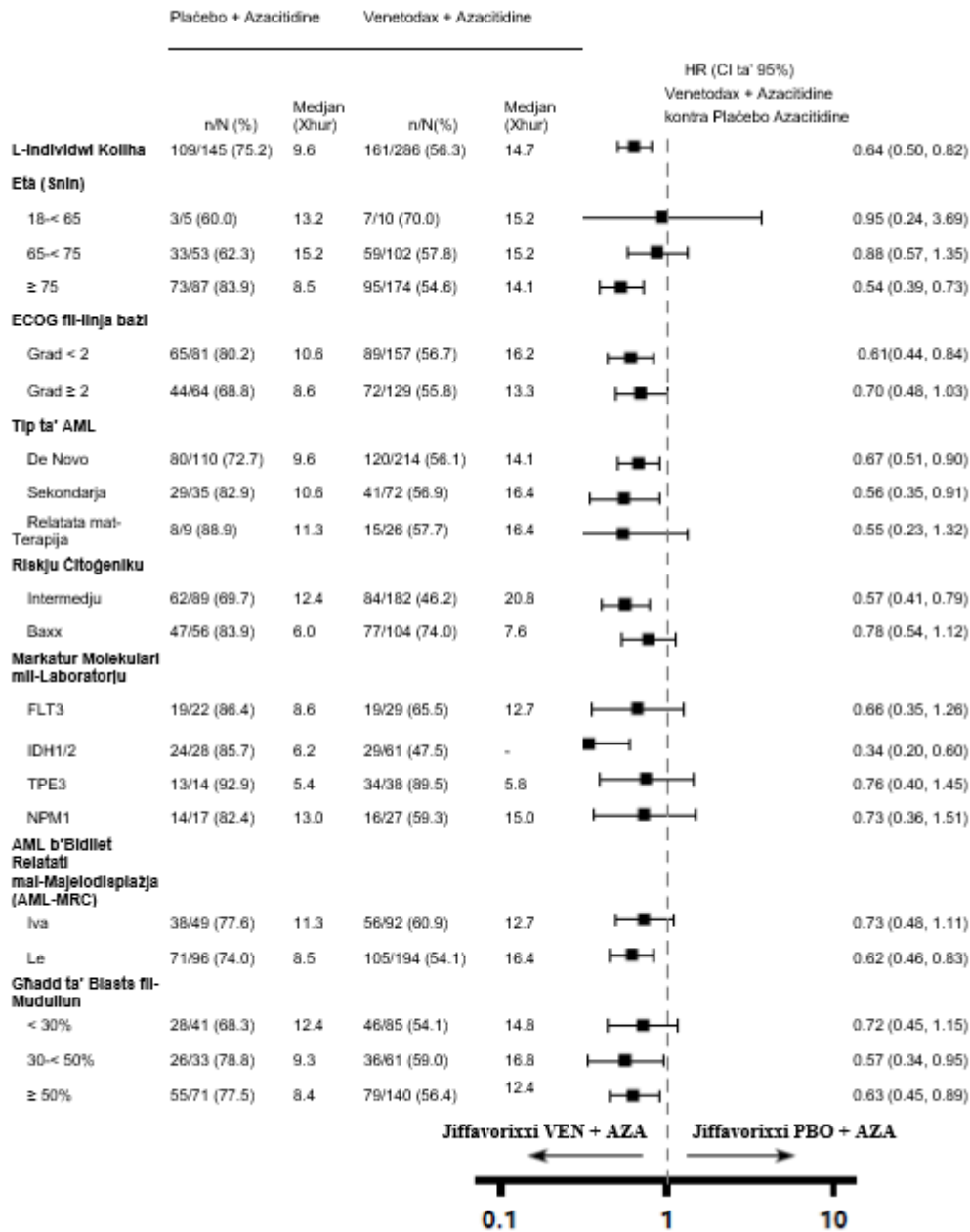
Mill-pazjenti bil-mutazzjoni *IDH1/IDH2*, ir-rati ta' CR + CRi kienu 75% (46/61; [CI ta' 95%: 63, 86]) u 11% (3/28; [CI ta' 95%: 2, 28]) fil-gruppi ta' venetoclax + azacitidine u tal-placebo + azacitidine, rispettivament (p < 0.001).

Mill-pazjenti li kienu dipendenti fuq it-trasfużjoni taċ-ċelluli ħomor tad-dem (RBC, *red blood cells*) fil-linja bażi u li ġew ittrattati b'venetoclax + azacitidine, 49% (71/144) saru indipendenti mit-trasfużjoni. Mill-pazjenti li kienu dipendenti fuq it-trasfużjoni tal-plejtlits fil-linja bażi u li ġew ittrattati b'venetoclax + azacitidine, 50% (34/68) saru indipendenti mit-trasfużjoni.

Iż-żmien medjan għall-ewwel rispons ta' CR jew CRi kien 1.3 xhur (firxa: 0.6 sa 9.9 xhur) bit-trattament ta' venetoclax + azacitidine. Iż-żmien medjan għall-ahjar rispons ta' CR jew CRi kien 2.3 xhur (firxa: 0.6 sa 24.5 xhur).



Figura 6: Forest plot tas-sopravivenza globali skont is-sottogruppi minn VIALE-A



- = Ma ntlahqitx.

Għall-punt finali sekondarju speċifikat minn qabel tal-OS fis-sottogrupp b' mutazzjoni ta' *IDH1/2*,  $p < 0.0001$  (test log-rank mhux stratifikat).

Il-proporzjon ta' periklu (HR) mhux stratifikat jidher fuq l-assi X bi skala logaritmika.

*Venetoclax flimkien ma' azacitidine jew decitabine għat-trattament tal-pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet iddijanjistkata - M14-358*

L-istudju M14-358 kien prova klinika ta' fażi 1/2 mhux randomised ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine ( $n = 84$ ) jew decitabine ( $n = 31$ ) f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet iddijanjistkata li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija intensiva. Il-pazjenti rċevew venetoclax permezz ta' titrazzjoni kuljum għal doża finali ta' 400 mg darba kuljum. L-għoti ta' azacitidine f'M14-358 kien simili għal dak tal-istudju randomised VIALE-A. Decitabine f'doża ta' 20 mg/m<sup>2</sup> gie mogħti għal-vini f'Jiem 1-5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, minn Jum 1 ta' Ċiklu 1.

Iż-żmien ta' segwitu medjan kien ta' 40.4 xhur (firxa: 0.7 sa 42.7 xhur) għal venetoclax + decitabine.

L-età medjana tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax + decitabine kienet ta' 72 sena (firxa: 65-86 sena), 87% kienu bojod, 48% kienu rġiel, u 87% kellhom punteġġ tal-ECOG ta' 0 jew 1. Ir-rata ta' CR + CRi kienet ta' 74% (CI ta' 95%: 55, 88) flimkien ma' decitabine.

### Pazjenti anzjani

Mill-194 pazjent b'CLL li kienu ttrattati qabel li hadu venetoclax flimkien ma' rituximab, 50% kellhom 65 sena jew aktar.

Mill-107 pazjenti li ġew evalwati għall-effikaċja mill-istudju M13-982, 57% kienu ta' 65 sena jew akbar.

Mill-127 pazjent li ġie evalwat għall-effikaċja mill-istudju M14-032, 58% kienu ta' 65 sena jew akbar.

Mit-352 pazjent evalwati għas-sikurezza minn 3 provi monoterapija miftuħa, 57% kienu ta' 65 sena jew akbar.

Mill-283 pazjent b'AML li tkun għadha kif ġiet iddijanostika fil-prova klinika VIALE-A (il-grupp ta' venetoclax + azacitidine), 96% kellhom età ta'  $\geq 65$  sena u 60% kellhom età ta'  $\geq 75$  sena.

Mill-31 pazjent ittrattati b'venetoclax flimkien ma' decitabine fil-prova klinika M14-358, 100% kellhom età ta'  $\geq 65$  sena u 26% kellhom età ta'  $\geq 75$  sena.

Ma kienx hemm differenzi klinikament sinifikanti fis-sigurtà u fl-effikaċja osservati bejn pazjenti akbar u pazjenti iżgħar fl-istudji kkombinati u ta' monoterapija.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Venclyxto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fis-CLL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini differiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Venclyxto f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'AML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara diversi għoti mill-ħalq, il-konċentrazzjoni massima tal-plażma ta' venetoclax intlaħqet 5-8 sigħat wara d-doża. L-AUC ta' stat fiss ta' venetoclax żdied b'mod proporzjonali fuq il-firxa tad-doża ta' 150-800 mg. Taħt il-kundizzjonijiet ta' ikliet b'kontenut ta' xaħam baxx,  $C_{max}$  ta' stat fiss medju ( $\pm$  devjazzjoni standard) ta' venetoclax kien ta'  $2.1 \pm 1.1$  mcg/ml u l-AUC<sub>24</sub> kien ta'  $32.8 \pm 16.9$  mcg•h/ml fid-doża ta' darba kuljum ta' 400 mg.

### Effett tal-ikel

L-għoti ma' ikla b'kontenut ta' xaħam baxx żied l-esponiment ta' venetoclax b'bejn wieħed u ieħor 3.4 darbiet u l-għoti ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam żied l-esponiment ta' venetoclax b'5.1 sa 5.3 darbiet meta mqabbel mal-kundizzjonijiet ta' sawm. Huwa rrakkomandat li venetoclax għandu jingħata ma' ikla (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

Venetoclax huwa marbut ħafna mal-proteina tal-plażma tal-bniedem bi frazzjoni mhux marbuta fil-plażma  $<0.01$  matul firxa tal-konċentrazzjoni ta' 1-30 mikromolar (0.87-26 mcg/ml). Il-proporzjon medju ta'

demm għall-plażma kien ta' 0.57. L-istima tal-popolazzjoni għal volum apparenti ta' distribuzzjoni ( $V_{d_{ss}}/F$ ) ta' venetoclax varjat minn 256-321 L fil-pazjenti.

### Biotrasformazzjoni

Studji *in vitro* urew li venetoclax huwa metabolizzat b'mod predominanti miċ-ċitokromu P450 CYP3A4. M27 kien identifikat bħala metabolit maġġuri fil-plażma b'attività inibitorja kontra BCL-2 li huwa mill-anqas 58 darba aktar baxx minn venetoclax *in vitro*.

### Studji dwar l-interazzjoni in vitro

#### *Għoti flimkien ma' sottostrati CYP u UGT*

Studji *in vitro* indikaw li venetoclax mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Venetoclax huwa inibitur dgħajef ta' CYP2C8, CYP2C9 and UGT1A1 *in vitro*, iżda mhuwiex imbassar li jikkawża inibizzjoni klinikament rilevanti. Venetoclax mhuwiex inibitur ta' UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 u UGT2B7.

#### *Għoti flimkien ma' sottostrati/inibituri tat-trasportatur*

Venetoclax huwa sottostrat P-gp u BCRP kif ukoll inibitur P-gp u BCRP u inibitur dgħajef OATP1B1 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). Venetoclax mhuwiex mistenni li jinibixxi OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, jew MATE2K f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

### Eliminazzjoni

L-istima tal-popolazzjoni għal nofs haġja tal-eliminazzjoni tal-faзи terminali ta' venetoclax kienet bejn wieħed u ieħor 26 siegħa. Venetoclax juri akkumulazzjoni minima bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.30-1.44. Wara għoti wieħed mill-ħalq ta' venetoclax radjutikkettat [ $^{14}C$ ] ta' 200 mg lil individwi b'saħħithom, >99.9% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar u <0.1% tad-doża kienet eliminata fl-awrina fi żmien 9t ijiem. Venetoclax mhux mibdul ammonta għal 20.8% tad-doża radjuattiva mogħtija eliminata fl-ippurgar. Il-farmakokinetika ta' venetoclax ma tinbidelx maż-żmien.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Indeboliment tal-kliewi

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 321 individwu b'indeboliment ħafif tal-kliewi ( $CrCl \geq 60$  u  $< 90$  ml/min), 219 individwu b'indeboliment moderat tal-kliewi ( $CrCl \geq 30$  u  $< 60$  ml/min), 5 individwi b'indeboliment sever tal-kliewi ( $CrCl \geq 15$  and  $< 30$  mL/min) u 224 individwu b'funzjoni normali tal-kliewi ( $CrCl \geq 90$  ml/min), l-esponimenti ta' venetoclax f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi huma simili għal dawk b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' venetoclax ma ġietx studjata f'individwi b' $CrCl < 15$  mL/min jew f'pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-fwied

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 74 individwu b'indeboliment ħafif tal-fwied, 7 individwi b'indeboliment moderat tal-fwied u 442 individwu b'funzjoni normali tal-fwied, l-esponimenti ta' venetoclax kienu simili f'individwi b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied u b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment ħafif tal-fwied kien definit bħala bilirubin u aspartate transaminase (AST) totali > il-limitu ta' fuq normali (ULN) jew totali ta' bilirubin >1.0 sa 1.5 drabi ULN, indeboliment moderat tal-fwied bħala bilirubin totali >1.5 sa 3.0 darbiet ULN, u indeboliment sever tal-fwied bħala bilirubin totali >3.0 ULN.

Fi studju dedikat tal-indeboliment tal-fwied,  $C_{max}$  u AUC ta' venetoclax f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A; n=6) jew moderat (Child-Pugh B; n=6) kienu simili għal suġġetti b'funzjoni tal-fwied normali, wara li rċevew doża waħda ta' 50 mg venetoclax. F'suġġetti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C; n=5),  $C_{max}$  medju ta' venetoclax kien simili għal suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied iżda  $AUC_{inf}$  ta' venetoclax kien f' medja ta' 2.7 darbiet aktar għoli (firxa: l-ebda bidla sa 5 darbiet aktar għoli) minn  $AUC_{inf}$  ta' venetoclax fis-suġġetti b'funzjoni normal tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

## Effetti fuq l-età, is-sess, il-piż u r-razza

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, is-sess u l-piż m'għandhomx effett fuq it-tneħħija ta' venetoclax. L-esponiment huwa 67% oġġla f'individwi Asjatiċi meta mqabbla ma' individwi mhux Asjatiċi. Din id-differenza mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

It-tossicitajiet osservati fi studji tal-annimali b'venetoclax inkludew tnaqqis dipendenti fuq id-doża fil-limfoċiti u fil-massa taċ-ċelluli homor tad-dem. Iż-żewġ effetti kienu reversibbli wara t-twaqqif tad-doża b'venetoclax bi rkupru tal-limfoċiti jseħħ 18-il ġimgħa wara t-trattament. Kemm iċ-ċelluli B u T kienu affettwati, iżda t-tnaqqis l-aktar sinifikanti seħħ biċ-ċelluli B.

Venetoclax ikkawża wkoll nekrozi ta' ċelluli singoli f'diversi tessuti, inkluż il-bużżieqa tal-marrara u frixa eżokrina, mingħajr evidenza ta' tfixkil tal-integrità tat-tessuti jew disfunzjoni tal-organi; dawn is-sejbiet kienu minimi sa ħfief fid-daqs.

Wara bejn wieħed u ieħor 3 xhur ta' doża ta' kuljum fil-klieb, venetoclax ikkawża telfien fil-kulur progressiv għal abjad tal-pil, minhabba t-telf tal-pigmentazzjoni tal-melanin fil-pil.

#### *Karċinoġeniċità/ġenotossicità*

Venetoclax u l-metabolit maġġuri tal-bniedem M27 ma kinux karċinoġeniċi fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġeniċi (Tg.rasH2) dwar il-karċinoġeniċità b'doži orali sa 400 mg/kg/jum ta' venetoclax u f'livell ta' doża waħda ta' 250 mg/kg/jum ta' M27. Il-marġini tal-esponiment (AUC), mqabbla mal-AUC klinika b'400 mg/jum, kienu bejn wieħed u ieħor darbtejn oġġla għal venetoclax u 5.8 darbiet oġġla għal M27.

Venetoclax ma kienx ġenotossiku fl-assaġġ tal-mutaġeniċità batterjali, fl-assaġġ tal-aberrazzjoni tal-kromosoma *in vitro* u fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden *in vivo*. Il-metabolit M27 kien negattiv għal ġenotossicità fl-assaġġi tal-mutaġeniċità batterjali u tal-aberrazzjoni tal-kromosoma.

#### *Tossicità riproduttiva*

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità fl-istudji dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fil-ġrieden irġiel u nisa. Ġiet osservata tossicità testikulari (telf taċ-ċelluli ġerminali) fl-istudji dwar it-tossicità ġenerali fil-klieb esponimenti ta' 0.5 sa 18-il darba tal-esponiment tal-AUC tal-bniedem b'doża ta' 400 mg. Ir-riversibilità ta' din is-sejba ma ntweritx.

Fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden, venetoclax kien assoċjat ma' zieda fit-telf wara l-implantazzjoni u tnaqqis fil-piż tal-korp tal-fetu f'esponimenti ta' 1.1 drabi daqs l-esponiment uman AUC f'doża ta' 400 mg. Il-metabolit maġġuri tal-bniedem M27 kien assoċjat ma' telf wara l-implantazzjoni u assorbimenti mill-ġdid b'esponimenti madwar 9 darbiet oġġla mill-esponiment M27-AUC fil-bniedem b'doża ta' 400 mg ta' venetoclax. Fil-fniek, venetoclax iproduċa tossicità fl-omm, iżda l-ebda tossicità fil-fetu b'esponimenti ta' 0.1 darbiet oġġla mill-esponiment tal-AUC fil-bniedem b'doża ta' 400 mg.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita

#### Qalba tal-pillola

Copovidone (K 28)

Colloidal anhydrous silica (E551)

Polysorbate 80 (E433)

Sodium stearyl fumarate

Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Kisja b'rita

Iron oxide yellow (E172)  
Polyvinyl alcohol (E1203)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)

Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita

Qalba tal-pillola

Copovidone (K 28)  
Colloidal anhydrous silica (E551)  
Polysorbate 80 (E433)  
Sodium stearyl fumarate  
Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Kisja b'rita

Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide black (E172)  
Polyvinyl alcohol (E1203)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)

Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita:

Qalba tal-pillola

Copovidone (K 28)  
Colloidal anhydrous silica (E551)  
Polysorbate 80 (E433)  
Sodium stearyl fumarate  
Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Kisja b'rita

Iron oxide yellow (E172)  
Polyvinyl alcohol (E1203)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Venclyxto 10 mg pilloli

Sentejn

Venclyxto 50 mg pilloli

Sentejn

Venclyxto 100 mg pilloli

Tlett snin

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Venclyxto pilloli huma fornuti f'kartuniet bil-folji tal-aluminju PVC/PE/PCTFE.

##### Venclyxto 10 mg pilloli

Huma fornuti f'kartuniet b'10 jew 14 pilloli (f'folji ta' 2 pilloli).

##### Venclyxto 50 mg pilloli

Huma fornuti f'kartuniet b'5 jew 7 pilloli (f'folji ta' pillola 1).

##### Venclyxto 100 mg pilloli

Huma fornuti f'kartuniet b'7 (f'folji ta' pillola 1) jew 14 pilloli (f'folji ta' 2 pilloli); jew pakkett multiplu li fih 112 pilloli (4 x 28 pillola (f'folji ta' 4 pilloli)).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Ġermanja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Diċembru 2016  
Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Settembru 2018

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Venclxyto f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti tal-Programm edukattiv għandu l-għan li:

- Jinforma lill-ematologi dwar ir-riskju ta' TLS, il-konformità stretta mal-iskeda tat-titrazzjoni tad-doża u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji ta' TLS għal Venclxyto fl-SmPC aġġornat.
- Jinforma lill-ematologi biex jipprovdu lil kull pazjent kard tal-pazjent, li tinkludi lista ta' sintomi tat-TLS biex tiskatta azzjonijiet mill-pazjent inkluż li jfittex attenzjoni medika immedjata f'każ tal-okkorrenza tagħhom, u mgħiba mill-pazjent għall-prevenzjoni tat-TLS.



L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Venclyxto, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) kollha u l-pazjenti/persuni li jindokraw li huma mistennija li jippreskrivu, jiddispensaw jew jużaw Venclyxto jkollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

**Materjal edukattiv għat-tabib:**

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Kard tal-pazjent
- **Kard tal-pazjent:**
  - Dettalji ta' kuntatt tal-preskrivent u l-pazjent ta' venetoclax
  - Istruzzjoni għall-pazjenti dwar kif jimminimizzaw ir-riskju ta' TLS
  - Lista ta' sintomi tat-TLS biex tiskatta azzjonijiet mill-pazjent inkluż li jfittex attenzjoni medika immedjata f'każ tal-okkorrenza tagħhom
  - Istruzzjonijiet li l-pazjent għandu jkollu miegħu l-kard tal-pazjent f'kull hin u biex jaqsamha mal-HCPs involuti fil-kura tiegħu (jiġifieri HCPs tal-kura urġenti, eċċ.)
  - Informazzjoni għall-HCPs li jittrattaw il-pazjent li t-treatment b'venetoclax huwa assoċjat mar-riskju ta' TLS.

**Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:**

- Fuljett ta' tagħrif

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 5 ijiem)**

**1.ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 10 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
10 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Hu d-doża tiegħek **filghodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-halq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Venclyxto 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 7 ijiem)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 10 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu d-doża tiegħek **filgħodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu fil-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĤAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 10 mg pilloli  
venetoclax

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie (bħala logow)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 5 ijiem)**

**1.ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 50 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

5 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu d-doża tiegħek **filgħodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 7 ijiem)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 50 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu pillola **wahda filghodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĤAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclyxto 50 mg pilloli  
venetoclax

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie (bħala logow)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 7 ijiem)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 100 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu d-doża tiegħek **filgħodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclyxto 100 mg pilloli  
venetoclax

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie (bħala logow)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA (pakkett ta' 7 ijiem)**

**1.ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 100 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14 pilloli miksijin-b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu d-doża tiegħek **filgħodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĤAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

**KARTUNA - Pakkett multiplu –(b'kaxxa blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 100 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 112 (4 x 28) pilloli-miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-halq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclycxto 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ IMMEDJAT**

**KARTUNA**

**pakkett multiplu –(minghajr kaxxa blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Venclxyto 100 mg pilloli miksijin b'rita  
venetoclax

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' venetoclax

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksijin-b'rita  
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu d-doża tiegħek fl-istess hin kuljum ma' ikla u ilma.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiegħu" tal-fuljett.

Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĤAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1138/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

venclxyto 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita**  
venetoclax

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija għalik biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Venclyxto u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Venclyxto
3. Kif għandek tiehu Venclyxto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Venclyxto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Venclyxto u għalxiex jintuża

##### X'inhu Venclyxto

Venclyxto huwa mediċina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva venetoclax. Dan huwa parti mill-grupp ta' mediċini li jissejhu "inibituri BCL-2".

##### Għalxiex jintuża Venclyxto

Venclyxto jintuża sabiex jittratta pazjenti: b'lewkimja limfatika kronika (CLL).

- b'lewkimja limfatika kronika (CLL). Venclyxto jista' jingħatalek flimkien ma' mediċini oħra jew wahdu.
- b'lewkimja majelojde akuta (AML). Venclyxto jingħata flimkien ma' mediċini oħra.

Is-CLL hija tip ta' kanċer li jaffetwa ċ-ċelluli bojod tad-demm li jissejhu limfoċiti u n-noduli limfatiċi. Fis-CLL, il-limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal wisq żmien, għalhekk ikun hemm wisq minnhom fid-demm.

L-AML hija tip ta' kanċer li jaffetwa ċ-ċelluli bojod tad-demm li jissejhu ċelluli tal-majelojde. Fl-AML, iċ-ċelluli tad-demm tal-majelojde jimmultiplikaw u jikbru malajr hafna fil-mudullun u fid-demm, għalhekk ikun hemm wisq minnhom u ma jkunx hemm biżżejjed ċelluli ħomor tad-demm fid-demm.

##### Kif jaħdem Venclyxto

Venclyxto jaħdem billi jimblokka proteina fil-ġisem li tissejjaħ "BCL-2". Din il-proteina tgħin fis-sopravivenza taċ-ċelluli tal-kanċer. L-imblokk ta' din il-proteina jgħin sabiex dawn iċ-ċelluli tal-kanċer jinqatlu u jitbaxxa n-numru tagħhom. Dan inaqqas il-veloċità tal-aggravament tal-marda.



## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Venclyxto

### Tihux Venclyxto jekk:

- jekk inti allergiku għas-sustanza attiva venetoclax jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk għandek CLL u qed tiehu xi wħud minn dawn il-medicini elenkati hawn taħt meta jibda t-trattament tiegħek u waqt li d-doża tiegħek tkun qed tiżdied b'mod gradwali (generalment 'il fuq minn 5 ġimgħat). Dan għaliex effetti serji u ta' theddida għall-ħajja jistgħu jseħħu meta Venclyxto jittiehed ma' dawn il-medicini:
  - itraconazole, ketoconazole, posaconazole, jew voriconazole għal infezzjonijiet fungali
  - clarithromycin għal infezzjonijiet batterjali
  - ritonavir għal infezzjoni tal-HIV.Meta d-doża tiegħek ta' Venclyxto żdiedet għad-doża standard sħiħa, iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk tistax terġa' tibda tiehu dawn il-medicini.
- qed tiehu medicina tal-ħxejjex li jisimha St. John's wort, użata għad-dipressjoni. Jekk mintix ċert dwar dan, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel ma tiehu Venclyxto.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek dwar il-medicini kollha li qed tiehu, inkluż medicini mogħtija b'ricetta tat-tabib u mhux b'ricetta tat-tabib, vitamini u supplimenti ta' ħxejjex. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf ċerti medicini meta l-ewwel tibda tiehu Venclyxto u waqt l-ewwel jiem jew ġimgħat meta d-doża tiegħek tiżdied għad-doża standard sħiħa.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu Venclyxto jekk:

- għandek xi problemi bil-kliwi minħabba li r-riskju ta' effett sekondarju li jissejjaħ sindromu tal-lijasi tat-tumur jista' jiżdied
- għandek problemi tal-fwied minħabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqqas id-doża tiegħek ta' Venclyxto
- taħseb li għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni li damet jew infezzjoni ripetuta
- dalwaqt ser tiehu tilqima.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik, jew mintix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

### Sindromu tal-Lijasi tat-Tumur

Xi nies jistgħu jiżviluppaw livelli mhux tas-soltu ta' xi mluħa tal-ġisem (bħall-potassju u l-aċidu uriku) fid-demem ikkawżati mit-tkissir rapidu taċ-ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jista' jwassal għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi, taħbit tal-qalb anormali, jew aċċessjonijiet. Dan jissejjaħ sindromu tal-lijasi tat-tumur (TLS). Ir-riskju għat-TLS huwa fl-ewwel jiem jew ġimgħat ta' trattament b'Venclyxto, hekk kif iżżid id-doża tiegħek.

### Jekk għandek CLL

It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek ser iwettqu testijiet tad-demem sabiex jiċċekkjaw għat-TLS.

It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll medicini sabiex jgħinu fil-prevenzjoni tal-akkumulazzjoni tal-aċidu uriku f'ġismek qabel ma jibda t-trattament b'Venclyxto.

Li tixrob ħafna ilma, mill-inqas 1.5 sa 2 litri kuljum, jgħin sabiex jitneħħew il-prodotti tat-tkissir tal-ċelluli tal-kanċer minn ġismek permezz tal-awrina, u jista' jnaqqas ir-riskju li jkollok TLS (ara sezzjoni 3).

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wħud mis-sintomi tat-TLS elenkati fis-sezzjoni 4.

Jekk inti qieghed friskju tat-TLS tista' tiġi trattat/a fl-isptar sabiex tkun tista' tinghata fluwidi fil-vina jekk hemm bżonn, isirulek testijiet tad-demmm aktar spiss u sabiex isirulek verifiki għall-effetti sekondarji. Dan sabiex jaraw jekk tistax tkompli tiehu din il-medicina b'mod sigur.

### **Jekk għandek AML**

Tista' tinghata trattament fi sptar u t-tabib jew l-infermier tiegħek jiżguraw li għandek biżżejjed ilma/fluwidi, jagħtuk il-medicini biex jipprevjenu l-akkumulazzjoni tal-aċidu uriku f'gismek u jwettqu testijiet tad-demmm qabel ma tibda tiehu Venclyxto, waqt jkun qed iżidulek id-doża tiegħek u meta tibda tiehu d-doża shiha.

### **Tfal u adolexxenti**

Venclyxto ma għandux jintuza fit-tfal u l-adolexxenti. Dan għaliex ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi tal-età.

### **Medicini oħra u Venclyxto**

Għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wħud mill-medicini li ġejjin minhabba li huma jistgħu iżidu jew inaqqsu l-ammont ta' venetoclax fid-demmm tiegħek:

- medicini għal infezzjonijiet fungali – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, jew voriconazole
- antibijotiċi sabiex jittrattaw infezzjonijiet batterjali – ciprofloxacina, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, jew rifampicin
- medicini użati sabiex jipprevjenu l-aċċessjonijiet jew sabiex jittrattaw l-epilessija – carbamazepine, phenytoin
- medicini għall-infezzjoni tal-HIV – efavirenz, etravirine, ritonavir
- medicini sabiex jittrattaw il-pressjoni tad-demmm jew l-aġina – diltiazem, verapamil
- Medicini biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol fid-demmm - cholestyramine, colestipol, colestevam
- medicina li tintuza biex tittratta kundizzjoni fil-pulmun imsejha ipertensjoni arterjali pulmonari – bosentan
- medicina sabiex tittratta d-disturb tal-irqad (narkolessija) magħrufa bħala modafinil
- medicina tal-ħxejjex magħrufa bħala St. John's wort

It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża tiegħek ta' Venclyxto.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wħud minn dawn il-medicini li ġejjin peress li Venclyxto jista' jaffetwa l-mod kif jaħdmu:

- medicini li jipprevjenu l-koagulazzjoni tad-demmm bħal warfarin, dabigatran
- medicina użata sabiex tittratta l-problemi tal-qalb magħrufa bħala digoxin
- medicina għall-kanċer magħrufa bħala everolimus
- medicina użata sabiex tipprevjeni r-riġettar tal-organi magħrufa bħala sirolimus
- medicini li jbaxxu l-livelli ta' kolesterol fid-demmm magħrufin bħala statini

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, dan l-aħħar haċt jew stajt haċt xi medicini oħra. Dan jinkludi medicini miksuba mingħajr riċetta, medicini tal-ħxejjex u supplimenti. Dan huwa għaliex Venclyxto jista' jaffetwa l-mod kif medicini oħra jaħdmu. Barra minn hekk, medicini oħra jistgħu jaffetwaw il-mod kif jaħdem Venclyxto.

### **Venclyxto ma' ikel u xorb**

Tikolx prodotti tal-grapefruit (tronga), laringa tal-bakkaljaw (laring morr), jew karambola waqt li qed tiehu Venclyxto – dan jinkludi meta tikolhom, tixrob il-meraq tagħhom jew tiehu suppliment li jinkludi lilhom. Dan għaliex dawn jistgħu jzidu l-ammont ta' venetoclax fid-demmm tiegħek.

### **Tqala**

- Tinqabax tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- Venclyxto m'għandux jintuża waqt it-tqala. M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' venetoclax f'nisa tqal.

### **Kontraċezzjoni**

- In-nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu ferm effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal mill-anqas 30 jum wara li jieħdu Venclyxto sabiex jevitaw li jinqabdu tqal. Jekk qed tuża pilloli jew apparati ta' kontraċezzjoni ormonali, trid tuża wkoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni (bħall-kondoms) minhabba li l-effett ta' pilloli jew apparat ta' kontraċezzjoni ormonali jista' jkun affetwat b'Venclyxto.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu din il-mediċina.

### **Treddigh**

Treddax waqt li qed tieħu din il-mediċina. Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva f'Venclyxto tistax tghaddi fil-halib tas-sider tal-omm.

### **Fertilità**

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, Venclyxto jista' jikkawża infertilità fl-irgħiel (għadd baxx jew l-ebda għadd tal-isperma). Dan jista' jaffetwa l-hila tiegħek sabiex ikollok tifel jew tifla. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir fuq il-ħażna tal-isperma qabel tibda t-trattament b'Venclyxto.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' thossok għajjen jew sturdut wara li tieħu Venclyxto, li tista' taffetwalek il-hila sabiex issuq jew tuża għodda jew magni.

## **3. Kif għandek tieħu Venclyxto**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu**

#### **Jekk għandek CLL**

Ser tibda t-trattament b'Venclyxto b'doża baxxa għal ġimgħa waħda. It-tabib tiegħek ser iżidlek id-doża b'mod gradwali matul l-4 ġimgħat li jmiss għad-doża standard shiħa. Għall-ewwel erba' ġimgħat ser tirċievi pakkett għdid kull ġimgħa.

- id-doża tal-bidu hija ta' 20 mg (żewġ pilloli ta' 10 mg) darba kuljum għal 7t ijiem.
- id-doża ser tiżdied għal 50 mg (pillola waħda ta' 50 mg) darba kuljum għal 7t ijiem.
- id-doża ser tiżdied għal 100 mg (pillola waħda ta' 100 mg) darba kuljum għal 7t ijiem.
- id-doża ser tiżdied għal 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg) darba kuljum għal 7t ijiem.
- id-doża ser tiżdied għal 400 mg (erba' pilloli ta' 100 mg) darba kuljum għal 7t ijiem.
  - Meta qed tirċievi terapija b'Venclyxto waħdu, inti ser tibqa' fuq id-doża ta' kuljum ta' 400 mg, li hija d-doża standard, għal kemm ikun hemm bżonn.
  - Meta qed tirċievi terapija b'Venclyxto ma' rituximab, inti ser tirċievi d-doża ta' 400 mg kuljum għal 24 xahar.
  - Meta qed tirċievi terapija b'Venclyxto flimkien ma' obinutuzumab, inti ser tirċievi d-doża ta' kuljum ta' 400 mg għal madwar 10 xhur.

Jista' jkun meħtieġ li dd-doża tiegħek tkun aġġustata għall-effetti sekondarji. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar x'għandha tkun id-doża tiegħek.

#### **Jekk għandek AML**

Ser tibda t-trattament b'Venclyxto b'doża aktar baxxa. It-tabib tiegħek se jzidlek id-doża b'mod gradwali kuljum għall-ewwel 3 ijiem. Wara 3 ijiem tieħu d-doża shiħa standard. Id-doża (pilloli) tittiehed darba kuljum.

## Id-doži huma mnizzlin fit-tabella t'hawn taht

Jum	Doża ta' kuljum ta' Venclyxto
1	100 mg (Pillola waħda ta' 100 mg)
2	200 mg (Żewġ pilloli ta' 100 mg)
3 u wara	400 mg (Erba' pilloli ta' 100 mg)

It-tabib tiegħek se jagħtik Venclyxto flimkien ma' mediċina oħra (azacitidine jew decitabine). Se tibqa' tieħu d-doża sħiħa ta' Venclyxto jew sakemm l-AML tiegħek taqleb għall-aġħar jew sakemm ma tkunx tista' tibqa' tieħu Venclyxto għax ikun qiegħed jikkawża effetti sekondarji serji.

### Kif għandek tieħu Venclyxto

- Hu l-pilloli ma' ikla bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum
- Ibla' l-pilloli sħaħ b'tazza ilma
- Tomghodx, tfarrakx jew tkissirx il-pilloli
- Waqt l-ewwel jiem jew ġimgħat ta' trattament hekk kif iżżid id-doża, għandek tieħu l-pilloli filgħodu sabiex jgħinuk issegwi t-testijiet tad-demmm, jekk huma meħtieġa.

Jekk tirremetti wara li tieħu Venclyxto, tiħux doża żejda dakinhar. Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu fil-jum li jmiss. Jekk għandek problemi meta tieħu din il-mediċina, kellem lit-tabib tiegħek.

### Ixrob ħafna ilma

#### Jekk għandek CLL

Huwa importanti ħafna li tixrob ħafna ilma meta tieħu Venclyxto waqt l-ewwel 5 ġimgħat ta' trattament. Dan ser jgħin sabiex jitneħħew il-prodotti tal-ċelluli tal-kanċer mid-demmm tiegħek permezz tal-awrina.

Għandek tibda tixrob mill-anqas 1.5 sa 2 litri ta' ilma kuljum jumejn qabel ma tibda Venclyxto. Tista' tinkludi wkoll xorb mhux alkoholiku u mingħajr kaffeina f'dan l-ammont ħlief għall-meraq tat-tronġ, laring tal-bakkaljaw, jew karambola. Għandek tkompli tixrob mill-anqas 1.5 sa 2 litri ta' ilma dakinhar li tibda Venclyxto. Ixrob l-istess ammont ta' ilma (mill-anqas 1.5 sa 2 litri kuljum) jumejn qabel u dakinhar li tiżdzied id-doża tiegħek.

Jekk it-tabib tiegħek jaħseb li inti qiegħed friskju ta' TLS tista' tinzamm rikoverat l-isptar sabiex tkun tista' tingħata fluwidi addizzjonali fil-vini jekk hemm bżonn, isirulek testijiet tad-demmm aktar spiss u sabiex isirulek verifiki għall-effetti sekondarji. Dan sabiex jaraw jekk tistax tkompli tieħu din il-mediċina b'mod sigur.

#### Jekk għandek AML

Huwa importanti ħafna li tixrob ħafna ilma meta tkun qed tieħu Venclyxto, speċjalment meta tibda t-trattament u meta żżid id-doża tiegħek. Li tixrob l-ilma jgħin sabiex jitneħħew il-prodotti tat-tqassim ta-ċelluli tal-kanċer mid-demmm tiegħek permezz tal-awrina. Jekk tkun l-isptar, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtuk il-fluwidi fil-vina jekk ikun meħtieġ biex jiżguraw li dan isehħ.

#### Jekk tieħu Venclyxto aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar Venclyxto milli suppost, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jew mur sal-isptar immedjatament. Hu l-pilloli u dan il-fuljett miegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Venclyxto

- Jekk għaddew anqas minn 8 sigħat mill-hin meta s-soltu tieħu d-doża tiegħek, ħudha malajr kemm jista' jkun.
- Jekk għaddew aktar minn 8 sigħat mill-hin meta s-soltu tieħu d-doża tiegħek, tiħux id-doża dakinhar. Mur lura għall-iskeda tad-doża normali tiegħek fil-jum li jmiss.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.
- Jekk mintix ċert kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.

## **Tiqafx tiehu Venclyxto**

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jghidlekx it-tabib biex tagħmel dan. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji serji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina.

### **Sindromu tal-Lijasi tat-Tumur** (komuni – jista' jaffetwa sa persuna 1 minn kull 10)

Ieqaf milli tiehu Venclyxto u fittex l-għajjnuna medika minnufih jekk tinnota xi whud minn dawn is-sintomi tat-TLS

- deni jew tertir ta' bard
- thossok jew tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar)
- thossok konfuż
- thoss qtugh ta' nifs
- qalb thabbat b'mod irregolari
- awrina skura jew imċajpra
- thoss għeja mhux tas-soltu
- uġiġh fil-muskoli jew skumdità fil-ġogi
- aċċessjonijiet
- uġiġh addominali u nefha

### **Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija) u infezzjonijiet** (komuni hafna – tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demem tiegħek waqt it-trattament b'Venclyxto. L-għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem jista' jżidlek ir-riskju ta' infezzjoni. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, tertir, thossok dgħajjed/dgħajfa jew konfuż/a, sogħla, uġiġh jew sensazzjoni ta' hruq meta tagħmel l-awrina. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiehu din il-medicina.

### **Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi whud mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

#### **Jekk għandek CLL**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- pulmonite
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju - is-sinjali jinkludu mniefer inixxi, uġiġh fil-grizmejn jew sogħla
- dijarea
- thossok jew tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar)
- stitikezza
- għeja

It-testijiet tad-demem jistgħu juru wkoll

- numru aktar baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem
- numru aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demem li jissejju limfociti
- livell oghla ta' potassium
- livell oghla ta' melħ tal-ġisem (elettrolit) li jissejjaħ fosfat
- livell aktar baxx ta' calcium

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni severa tad-demem (*sepsis*)
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demem bid-deni (newtopenija bid-deni)

It-testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll:

- livell oghla ta' kreatinina
- livell oghla ta' urea

### **Jekk għandek AML**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- thossok jew tkun ma tiffaħx (dardir jew rimettar)
- dijarea
- feriti fil-ħalq
- thossok għajjen jew dgħajjef
- infezzjoni fil-pulmun jew fid-demmm
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġh fil-gogi
- sturdament jew ihossok ħazin
- uġiġh ta' ras
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demmm
- pressjoni tad-demmm baxxa
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- uġiġh ta' żaqq (uġiġh addominali)

It-testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll

- numru aktar baxx ta' plejtlits (tromboċitopenja)
- numru aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm bid-deni (newtropsenja bid-deni)
- numru aktar baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- livell oghla ta' bilirubina totali
- livell baxx ta' potassium fid-demmm

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ġebel fil-marrara jew infezzjoni fil-bużżieqa tal-marrara

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Meta tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Venclxyto**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Venclyxto**

Is-sustanza attiva hija venetoclax.

- Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg venetoclax.
- Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg venetoclax.
- Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg venetoclax.

L-ingredjenti l-ohrajn huma:

- Fil-qalba tal-pillola: copovidone, (K 28), polysorbate 80 (E433), colloidal anhydrous silica (E551), anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii)), sodium stearyl fumarate.

Fir-rita tal-pillola:

- Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita: iron oxide yellow (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita: iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b)
- Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita: iron oxide yellow (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

### **Kif jidher Venclyxto u l-kontenut tal-pakkett**

Venclyxto pillola miksija b'rita ta' 10 mg hija safra ċara, tonda b'dijametru ta' 6 mm, b'V fuq naħa u 10 fuq in-naħa l-ohra.

Venclyxto pillola miksija b'rita ta' 50 mg hija beige, rettangolari twila 14 mm, b'V fuq naħa u 50 fuq in-naħa l-ohra.

Venclyxto pillola miksija b'rita ta' 100 mg hija safra ċara, rettangolari twila 17.2 mm, b'V fuq naħa u 100 fuq in-naħa l-ohra.

Venclyxto pilloli huma pprovduti f'folji li huma ppakkjati fil-kartun kif ġej:

Venclyxto 10 mg pilloli miksijin b'rita:

- 10 pilloli (5 folji b'2 pilloli kull waħda)
- 14-il pillola (7 folji b'2 pilloli kull waħda)

Venclyxto 50 mg pilloli miksijin b'rita:

- 5 pilloli (5 folji b'pillola 1 kull waħda)
- 7 pilloli (7 folji b'pillola 1 kull waħda)
- 

Venclyxto 100 mg pilloli miksijin b'rita:

- 7 pilloli (7 folji b'pillola 1 kull waħda)
- 14-il pillola (7 folji b'2 pilloli kull waħda)
- 112 (4 x 28)-il pillola (4 kartuniet ta' 7 folji b'4 pilloli kull waħda).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-Suq u Manifattur**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie 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 Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

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



**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohrajn ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

**Sabiex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett <bil-Braille>, <b'tipa kbira> jew <f'format awdjo> ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.**