

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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 shiħa 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. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Venclyxto flimkien ma' obinutuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika 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' Venclyxto hija indikata għat-trattament ta' CLL:

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

Venclyxto flimkien ma' agent tal-ipometilazzjoni huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja majelojde akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) li tkun għadha kif giet iddijanjustikata 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-mediċina għandhom jiġu segwiti biex jiġi evitat u jitnaqqas ir-riskju ta' TLS.

Požoloġija

Lewkimja limfoċitika 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 b'hala 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 murija 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/m² tal-erja tas-superfċje tal-gisem (BSA, *body surface area*) għol-vini jew taħt il-gilda f'Jiem 1-7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, minn Jum 1 ta' Ċiklu 1.

Decitabine għandu jingħata f'doża ta' 20 mg/m² tal-BSA għol-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 meħtieġ biex jiġu mmanigġjati 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-immanigġjar 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 jeħtieġu ġestjoni fil-pront jistgħu jseħħu sa minn 6 sa 8 sigħat wara l-ewwel doża ta' venetoclax u f'kull żieda tad-doża. Il-fatturi speċifiċi għall-pazjenti għal-livell ta' riskju ta' TLS għandhom jiġu evalwati u idratazzjoni u sustanzi kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demem għandhom jiġu pprovduti 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 mnaqqsa (tneħħija tal-kreatinina [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 kreatinina) għandha tiġi vvalutata, u anormalitajiet li jeżistu minn qabel għandhom jiġu kkoreġġuti.

Tabella 3 hawn taħt tiddeskrivi l-profilassi għat-TLS u l-monitoraġġ rakkomandati waqt it-trattament b'venetoclax abbaži tal-piż tat-tumur iddeterminat mid-*data* tal-istudju kliniku (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, il-komorbiditajiet 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 ^{c,d}
		Idratazzjoni ^a	Sustanzi kontra livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm ^b	L-ambjent u l-frekwenza tal-evalwazzjonijiet
Baxx	Kull LN <5 cm U ALC <25 x10 ⁹ /L	Mill-ħalq (1.5-2 L)	Allopurinol	<i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa Għal żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża
Medju	Kwalunkwe LN minn 5 cm sa <10 cm JEW ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Mill-ħalq (1.5-2 L) u kkunsidra aktar minn ġol-vina	Allopurinol	<i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa Għaż-żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Ikkunsidra żamma fl-isptar għal pazjenti b'CrCl ta' <80mL/min; ara hawn taħt għal monitoraġġ fl-isptar
Għoli	Kwalunkwe LN ≥10 cm JEW ALC ≥25 x10 ⁹ /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"> Għall-ewwel doża ta' 20 mg u 50 mg: Qabel id-doża, 4, 8, 12 u 24 siegħa <i>Outpatient</i> <ul style="list-style-type: none"> Għal żidiet sussegwenti fid-doża: Qabel id-doża, 6 sa 8 sigħat, 24 siegħa

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

^aGħid lill-pazjenti biex jixorbu l-ilma kuljum minn jumejn qabel u matul il-faži tat-tirazzjoni tad-doża, b'mod speċifiku qabel u waqt il-jiem tad-doża fil-bidu u wara kull zieda sussegwenti fid-doża. Agħti idratazzjoni fil-vina lil kull pazjent li ma jittollerax idratazzjoni mill-ħalq.

^bIbda allopurinol jew inibitur ta' xanthine oxidase jumejn sa 3 jjiem qabel ma jinbeda venetoclax.

^cEvalwa l-kimika tad-demm (potassium, aċidu uriku, phosphorus, calcium, u krejinina); eżamina f'ħin reali.

^dWaqt żidiet sussegwenti fid-doża, immonitorja l-kimiċi tad-demm wara 6 sa 8 sigħat u wara 24 siegħa għal pazjenti li jibqgħu friskju 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^a f'CLL

Avveniment	Okkorrenza	Azzjoni
Sindrome tal-lisi tat-tumur		
Tibdil fil-kimika tad-demmm 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-demmm li teħtieg aktar minn 48 siegħa sabiex tgħaddi, kompli b' doża mnaqqa (ara Tabella 5).
		Għal kwalunkwe avveniment ta' TLS kliniku, ^b kompli b' doża mnaqqa wara l-fejqa (ara Tabella 5).
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi		
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4	L-1 ^{el} okkorrenza	Interrompi venetoclax. Ladarba t-tossiċità tgħaddi għal Grad 1 jew għal-livell tal-linja bażi, it-terapija b' venetoclax tista' titkompla bl-istess doża. M'hemmx bżonn ta' modifikazzjoni fid-doża.
	It-2 ⁿⁱ okkorrenza u okkorrenzi sussegwenti	Interrompi venetoclax. Segwi l-linji gwida tat-tnaqqis tad-doża f' Tabella 5 meta jitkompla t-trattament b' venetoclax wara l-fejqa. Jista' jseħh tnaqqis akbar tad-doża skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
Tossiċitajiet ematoloġiċi		
Newtropsenja ta' Grad 3 b' infezzjoni jew deni; jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4 (ħlief limfopenija)	L-1 ^{el} 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' titkompla bl-istess doża.
	It-2 ⁿⁱ 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 jitkompla 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 jeħtiegu tnaqqis fid-doża għal anqas minn 100 mg għal aktar minn ġimagħtejn.		
^a Il-gradi tar-reazzjonijiet avversi saru skont l-NCI CTCAE verżjoni 4.0.		
^b TLS kliniku kien definit bħala TLS tal-laboratorju b' konsegwenzi kliniċi bħal insuffiċjenza akuta tal-kliwi, taħbit irregolari tal-qalb, jew aċċessjonijiet u/jew mewt f' daqqa (ara sezzjoni 4.8)		

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

Doża f'interruzzjoni (mg)	Erga' ibda d-doża (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a 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 ġimgħa waħda 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-demm 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-demm qabel tinbeda l-ewwel doża ta' venetoclax u waqt il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża.

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

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

Għal pazjenti b'fatturi ta' riskju għal TLS (eż., blasts fiċ-ċirkolazzjoni, piż kbir tal-involvement 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-demm 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-Dożaġġ
Reazzjonijiet Avversi Ematoloġiċi		
Newtropsenja tal-grad 4 (ANC < 500/mikrolitru) bi jew mingħajr deni jew infezzjoni; jew tromboċitopenja tal-grad 4 (għadd ta' plejtlits ta' < 25 × 10 ³ /mikrolitru)	Okkorrenza qabel tinkiseb ir-remissjon ^a	Fil-bieċa l-kbira tal-każijiet, tinterrompax 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-newtropsenja. 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-newtropsenja. 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 wiehed miċ-ċikli sussegwenti, bħal 21 jum minflok 28 jum. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jigi preskritt azacitidine għal aktar informazzjoni.
Reazzjonijiet Avversi Mhux Ematoloġiċi		
Effetti tossiċi mhux ematoloġiċi tal-grad 3 jew 4	Kwalunkwe okkorrenza	Interrompi 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.
^a 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_{max} 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, 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 mehtieġ 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
Inibitur qawwi ta' CYP3A	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)	
Inibitur moderat ta' CYP3A4^a	Kollha	Naqqas id-doża ta' venetoclax b' mill-inqas 50%	

^aF'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 prodotti mediċinali 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 ≥ 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 minħabba 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 għewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Venclyxto pilloli miksija b'rita huma għall-użu mill-ħalq. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jibilgħu l-pilloli shaħ mal-ilma bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin 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, jitgħaffġu, jew jitkissru qabel ma jinbelgħu.

Waqt il-fażi 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-fażi 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, sehħ 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-fażi tat-titrazzjoni tad-doża. Il-bidliet fl-elettroliti konsistenti mat-TLS li jeħtieġu ġestjoni fil-pront jistgħu jsehħu 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 wahda ta' 20 mg venetoclax. L-informazzjoni deskritta fis-sezzjoni 4.2, inkluż l-evalwazzjoni 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 abbażi 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 (idrazzjoni 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 jerġa' 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-fażi 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 giet irrappurtata 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-għadd ta' newtrofilu jista' jaqleb għall-agħar b'venetoclax flimkien ma' aġent tal-ipometilazzjoni. In-newtropsenja tista' terġa' titfaċċa b'ċikli sussegwenti tat-terapija.

L-għadd sħiħ 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 irrappurtati 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-għoti 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 qawwijn 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).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

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-għoti 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-għoti 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-għoti 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-għoti 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 jehtiegu 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 jinghataw 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 ijiem wara t-twaqqif tal-inibitur (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti tal-grapefruit (trouġa), 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-faži 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' tossiċitajiet (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-mediċini 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 jinghata flimkien ma' venetoclax.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku (eż. inibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċettur H₂, antiaċidi) ma jaffetwawx il-bijdisponibbiltà ta' venetoclax.

Sekwestranti tal-aċidi tal-biljari

L-għoti flimkien tas-sekwestranti tal-aċidu tal-biljari ma' venetoclax mhux 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 jinghata mill-inqas 4-6 sigħat wara s-sekwestrant.

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

Warfarin

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini fi tliet voluntiera b'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' venetoclax 400 mg b'5 mg warfarin irrizulta f'żieda 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-mediċini, l-għoti ta' doża unika ta' 100 mg ta' venetoclax ma' 0.5 mg digoxin, sottostrat P-gp, irriżulta f'żieda ta' 35 % f' digoxin C_{max} u f'żieda ta' 9 % f' digoxin AUC. L-għoti flimkien ta' sottostrati P-gp jew BCRP ta' indiċi terapewtiku dejjaq (eż. digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) ma' venetoclax għandu jiġi evitat.

Jekk irid jintuża sottostrat ta' P-gp jew BCRP ta' indiċi terapewtiku dejjaq, għandu jintuża b'kawtela. Għall-amministrazzjoni mill-ħalq 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 jimminimizzaw interazzjoni potenzjali.

Il-monitoraġġ tat-tossiċità 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 jiehdu Venclyxto 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 jiehdu 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 rilevanti, 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 jiehdu 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 limfoċitika kronika

Is-sigurtà ta' Venclyxto b'mod ġenerali hija bbażata fuq *data* miġbura flimkien ta' 758 pazjent bil-CLL ittrattati waqt l-istudji kliniċi 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 kien studju randomised u kkontrollat li fih 212-il pazjent b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel u komorbidityjiet irċivew venetoclax flimkien ma' obinutuzumab. MURANO kien studju randomizzat u kkontrollat li fih 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 fallelw inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B ġew ittrattati b'monoterapija 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' monoterapija, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu kienu tnaqqis fl-għadd ta' newtropsenja/newtrofili, dijarea, dardir, anemija, għeja 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 monoterapija kienu l-pulmonite, sepsis, in-newtropsenja bid-deni u t-TLS. Fl-istudji tal-monoterapija, ir-reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati 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 għadha kif ġiet iddijanostikata ttrattati fi studji kliniċi b'venetoclax flimkien ma' aġent tal-ipometilazzjoni (azacitidine jew decitabine) (VIALE-A fażi 3 randomised, u M14-358 fażi 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, għeja, 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, għeja, sturdament/sinkope, rimettar, newtropsenja, pressjoni baxxa, ipokalimja, tnaqqis fl-aptit, uġiġh ta' ras, uġiġh 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 taht permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi fil-gisem tal-MedDRA u permezz tal-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhala 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 maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f'ordni skont is-serjeta taghhom.

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 kollha ^a	Grad $\geq 3^a$
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	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
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Newtropsenja Anemija Linfopenija	Newtropsenja Anemija
	Komuni	Newtropsenja bid-deni	Newtropsenja bid-deni Linfopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Iperkalimja Iperfosfatemija Ipokalċimja	
	Komuni	Sindromu tal-lijasi tat-tumur Iperuricemija	Sindromu tal-lijasi tat-tumur Iperkalimja Iperfosfatemija Ipokalċimja Iperuricemija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarea Rimettar Dardir Stitikezza	
	Komuni		Dijarea Rimettar Dardir
	Mhux komuni		Stitikezza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Gheja	
	Komuni		Gheja

Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda tal-krejinina fid-demm	
	Mhux komuni		Żieda tal-krejinina fid-demm
^a L-oghla frekwenza osservata fl-istudji biss hija rappurtata (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^a	Grad $\geq 3^a$
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pulmonite ^b Sepsis ^b Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Pulmonite ^b Sepsis ^b
	Komuni		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Newtropsenja ^b Newtropsenja bid-deni Anemija ^b Tromboċitopenja ^b	Newtropsenja ^b Newtropsenja bid-deni Anemija ^b Tromboċitopenja ^b
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Ipokalmija Tnaqqis fl-aptit	Ipokalmija
	Komuni	Sindromu tal-lijasi tat-tumur	Tnaqqis fl-aptit
	Mhux komuni		Sindromu tal-lijasi tat-tumur
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Sturdament/sinkope ^b Ugigh ta' ras	
	Komuni		Sturdament/sinkope ^b
	Mhux komuni		Ugigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni baxxa Emorraġija ^b	Emorraġija ^b
	Komuni		Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Dispnea	
	Komuni		Dispnea
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dardir Dijarea Rimettar Stomatite Ugigh addominali	
	Komuni		Dardir Dijarea Rimettar
	Mhux komuni		Stomatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Koleċistite/kolelitjażi ^b	Koleċistite/kolelitjażi ^b
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja	
	Mhux komuni		Artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja Astenja	
	Komuni		Gheja Astenja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demmm	
	Komuni		Tnaqqis fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demmm
^a L-ogħla frekwenza osservata fl-istudji biss hija rrapportata (ibbażata fuq l-istudji VIALE-A u M14-358). ^b Tinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi.			

Twaqqif u tnaqqis tad-doża minħabba r-reazzjonijiet avversi

Lewkimja limfoċitika kronika

Twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi seħħew 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 minħabba reazzjonijiet avversi.

It-tnaqqis fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi seħħ 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 minħabba reazzjonijiet avversi seħħew 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 minħabba reazzjonijiet avversi seħħew 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 minħabba reazzjonijiet avversi seħħ f' 24% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax flimkien ma' azacitidine. It-tnaqqis fid-dożaġġ ta' venetoclax minħabba reazzjonijiet avversi seħħ fi 2% tal-pazjenti. L-interruzzjonijiet tad-doża ta' venetoclax minħabba reazzjonijiet avversi seħħ 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 trombocitopenja.

Fl-istudju M14-358, it-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi seħħ f' 26% tal-pazjenti ttrattati b'venetoclax flimkien ma' decitabine. It-tnaqqis fid-dożaġġ minħabba reazzjonijiet avversi seħħ f' 6% tal-pazjenti. Seħħew interruzzjonijiet tad-doża minħabba 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-ghadd ta' newtrofili, pulmonite, tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits, u tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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' Fazi 1, li kellhom fażi tat-titrazzjoni iqsar (2 sa 3 ġimgħat) 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 jehtieg id-dijalisi.

Ir-riskju tat-TLS tnaqqas wara reviżjoni 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 ≥ 10 cm jew dawk kemm b'ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ kif ukoll kwalunkwe nodula limfatika li tista' titkejjel ≥ 5 cm ġew rikoverati l-isptar sabiex setgħet issir ilhom 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 tiżdied 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 ≥ 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 ≥ 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 ġiet osservata f'dawn il-pazjenti. Il-pazjenti kollha kellhom CrCl ≥ 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-“Pożoloġija” (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 ≥ 3 anormalitajiet tal-laboratorju rilevanti għal TLS kienu iperkalemija 1%, iperfosfatemja 1%, u iperuriċemija 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 wiehed). L-istudju kien jehtieg tnaqqis tal-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm 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 trattament ta' Venclyxto.

Lewkimja limfoċitika kronika

Fl-istudju CLL14, in-newtrogenija (il-grad i 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-newtrogenija. Newtrogenija ta' grad 3 kienet irrappurtata f'25% tal-pazjenti u newtrogenija ta' grad 4 fi 28% tal-pazjenti. It-tul medjan tan-newtrogenija ta' grad 3 jew 4 kien ta' 22 jum (firxa: 2 sa 363 ġurnata). Newtrogenija bid-deni kienet irrappurtata f'6% tal-pazjenti, infezzjonijiet ta' grad ≥ 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-trattament.

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 waqqfu 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 ≥ 3 infezzjonijiet f'18%, u infezzjonijiet serji f'21% tal-pazjenti.

Lewkimja majeloidje akuta

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

Fl-istudju M14-358, ġiet 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 nazżjonali 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, tahbit tal-qalb irregolari, awrina skura jew imċajpra, gheja mhux tas-soltu, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, uġiġh 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 tnehhija sinifikanti ta' venetoclax.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn, kodiċi ATC: L01XX52

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Venetoclax huwa inibitur qawwi, selettiv tal-limfoma tač-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 tač-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 tač-ċelluli pprogrammati. Fi studji mhux kliniċi, venetoclax wera attività ċitotossika fič-ċelluli tat-tumur li jesprimu BCL-2 b'mod ečcessiv.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' doži 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

Lewkimja limfoċitika 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' faži 3 evalwa l-effikaċja 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-ghoti ta' obinutuzumab. Il-pazjenti kollha rċivew obinutuzumab bħala doža ta' 100 mg f'Ċiklu 1 Jum 1, segwita minn 900 mg li setgħu ġew mogħtija f'Jum 1 jew Jum 2, imbagħad doži 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-doža ta' venetoclax ta' 5 ġimghat, li kompliet sa Ċiklu 2 Jum 28. Mat-tlestija tal-iskeda tat-titrazzjoni tad-doža, 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 baži 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 baži, l-għadd medjan ta' limfoċiti kien ta' 55×10^9 ċelluli/L fiż-żewġ gruppi tal-istudju. F'Ċiklu 1 Jum 15, l-għadd medjan kien naqas għal 1.03×10^9 ċelluli/L (medda: 0.2 sa 43.4×10^9 ċelluli/L) fil-grupp ta' obinutuzumab + chlorambucil u 1.27×10^9 ċelluli/L (medda: 0.2 sa 83.7×10^9 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 Limfoċitika Kronika (IWCLL, *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*).

Fiż-żmien meta saret l-analizi 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 giet 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 speċifiku 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-demmi 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 ($p<0.0001$).

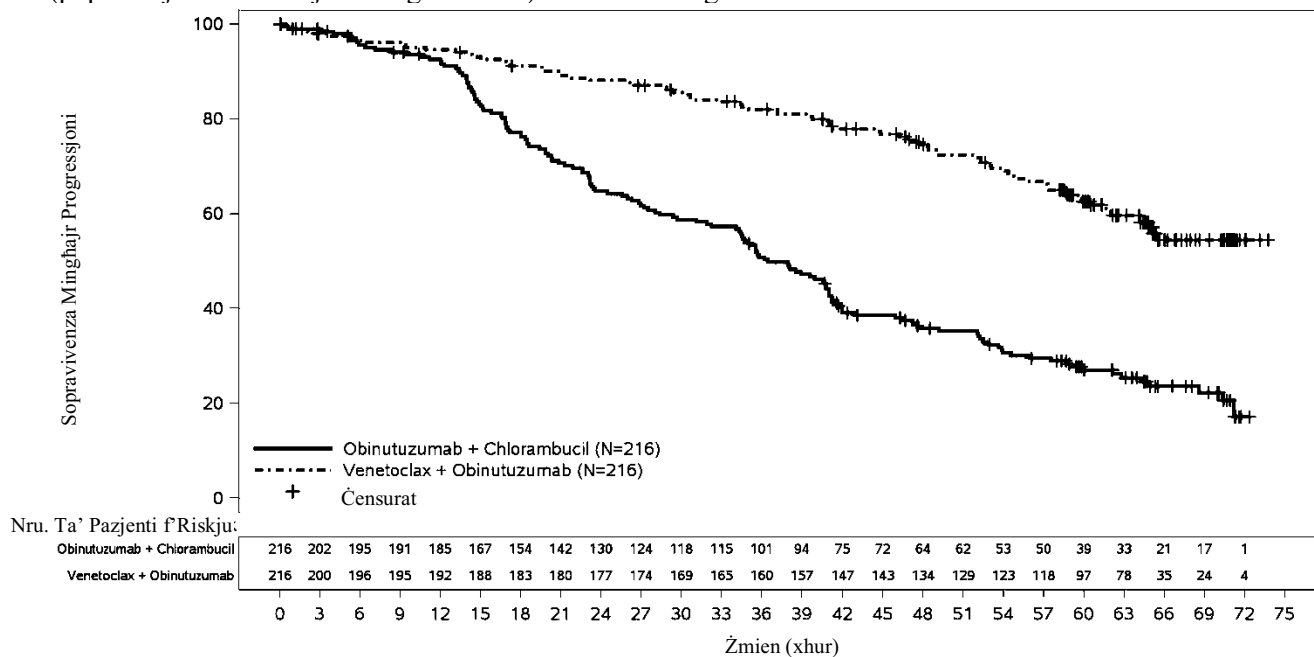
Segwitu ta' 65 xahar

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)

Punt finali	Venetoclax + obinutuzumab N = 216	Obinutuzumab + chlorambucil N = 216
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 tħassir 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* fażi 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 ġimgħat ta' Venclyxto 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 ġimgħat b'375 mg / m² għal Ċiklu 1 u 500 mg / m² għal Ċikli 2-6. Kull ċiklu kien 28 jum. Pazjenti *randomised* għal bendamustine + rituximab irċievew bendamustine f'70 mg / m² 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. Hin medjan mid-dijanjsi 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 cm, u 68% kellhom ALC ≥25 x 10⁹ / l. Tnaqqis ta' 17p instab f'27% tal-pazjenti, mutazzjonijiet ta' *TP53* f'26%, 11q tħassir 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 iġvalutata minn investigaturi li użaw l-IWCLL aġġornati mill-NCI-WG (2008).

Fiż-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 10^4 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.

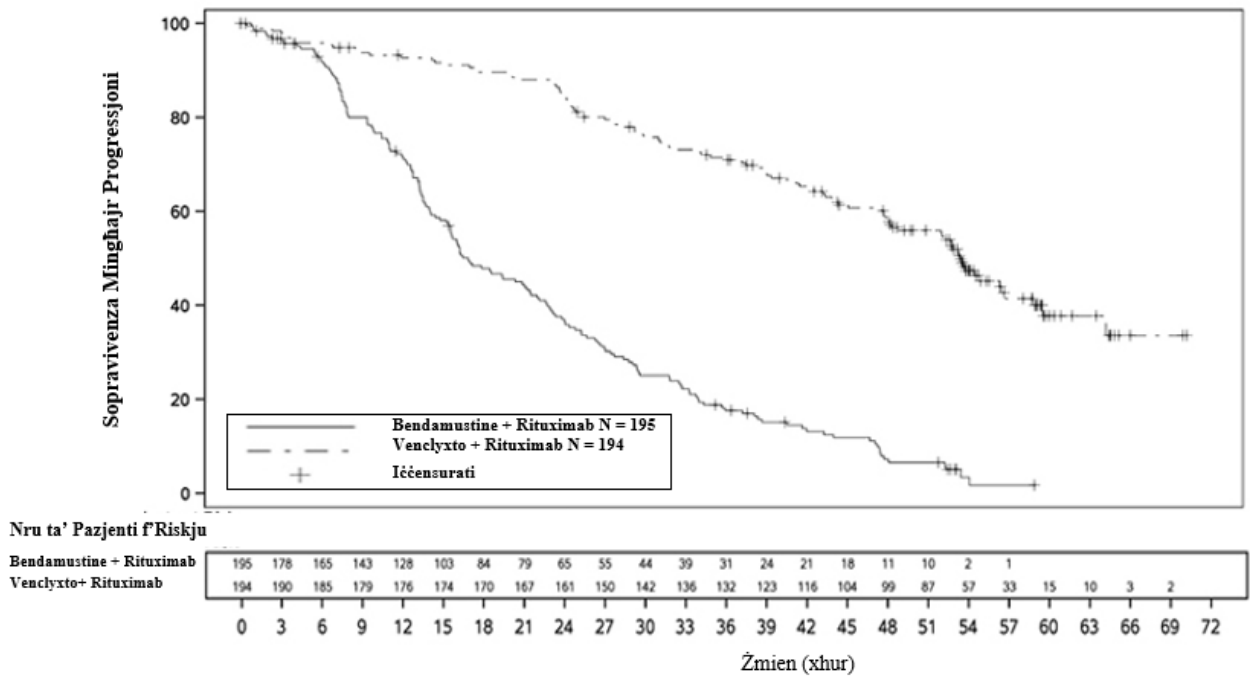
Tabella 11: Riżultati tal-effikaċġa evalwati mill-investigatur f'MURANO (segwitu ta' 59 xahar)

Punt finali	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%) ^a	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)	
Sopravivenza globali		
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)
Żmien sat-trattament kontra l-lewkimja li jmiss		
Numru ta' avvenimenti (%) ^b	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)	
Negattività għal MRD^c		
Demm periferali fit-tmiem tat-trattament, n (%) ^d	83 (64)	NA ^f
Stima ta' PFS fuq 3 snin mit-tmiem tat-trattament, % (CI ta' 95%) ^e	61 (47.3, 75.2)	NA ^f
Stima ta' OS fuq 3 snin mit-tmiem tat-trattament, % (CI ta' 95%) ^e	95 (90.0, 100.0)	NA ^f
CI= intervall ta' kunfidenza; MRD = marda minima residwa; NE = ma jistax jiġi evalwat; OS= sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; NA = mhux applikabbli. ^a 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. ^b 68 u 21 avveniment fil-grupp ta' venetoclax + rituximab kienu minhabba li l-pazjenti bdew trattament gdid kontra l-lewkimja u minhabba mewt, meta mqabbla ma' 123 u 26 avveniment fil-grupp ta' bendamustine + rituximab, rispettivament. ^c 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 ⁴ lewkoċiti. ^d F'pazjenti li lestew it-trattament b'venetoclax mingħajr progressjoni (130 pazjent). ^e F'pazjenti li lestew it-trattament b'venetoclax mingħajr progressjoni u kienu negattivi għal MRD (83 pazjent). ^f 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.

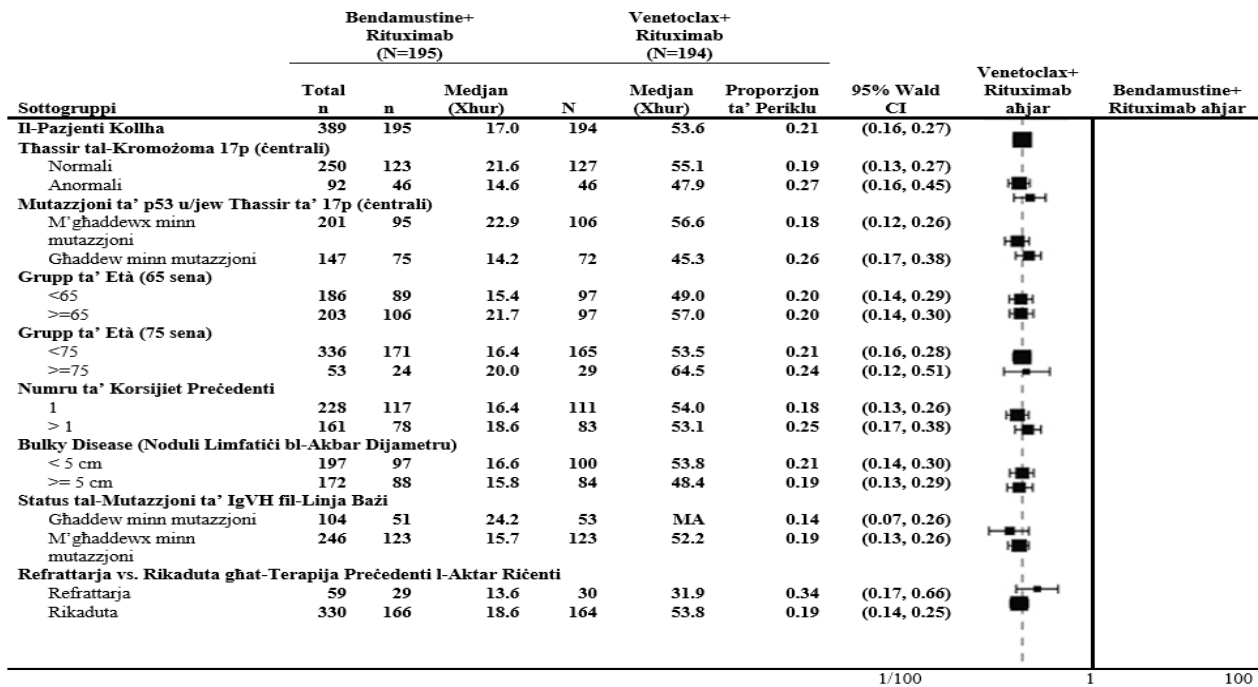
Figura 2: Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-investigatur (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) f'MURANO (data meta waqfet tingħabar id-data 8 ta' Mejju 2020) b'segwitu ta' 59 xahar



Riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp

Il-benefiċċju ta' PFS osservat ta' venetoclax + rituximab meta mqabbel ma' bendamustine + rituximab kien osservat b'mod konsistenti fis-sottogrupperi kollha tal-pazjenti evalwati, inkluż pazjenti b'riskju għoli bi tħassir f'17p/mutazzjoni TP53 u/jew IgVH mhux immutata (Figura 3).

Figura 3: Forest plot ta' sopravivenza minghajr progressjoni evalwata mill-investigatur f' sottogruppi minn MURANO (data meta waqfet tingabar id-data 8 ta' Mejju 2020) b' segwitu ta' 59 xahar

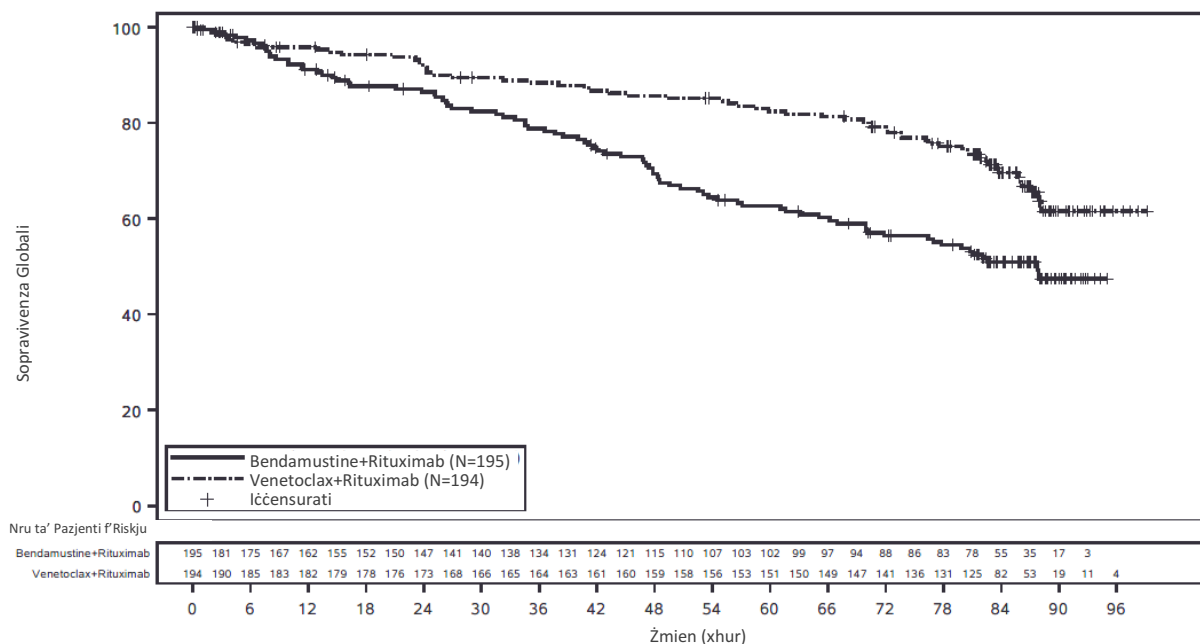


L-istat ta' thassir f' 17p ġie determinat abbażi ta' riżultati tat-testijiet ta' laboratorju ċentrali. Il-proporzjon ta' periklu mhux stratifikat jidher fuq l-assi X bi skala logaritmika. NE = ma jistax jiġi evalwat.

Analizi finali tas-sopravivenza globali (segwitu ta' 86 xahar)

Fiz-żmien tal-analizi finali tal-OS (data meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Awwissu 2022), total ta' 144 pazjent li ntgħażlu b' mod każwali kienu mietu; 60/194 pazjent (31%) fil-fergħa ta' venetoclax + rituximab u 84/195 pazjent (43%) fil-fergħa bendamustine + rituximab. L-OS medjana ma kinitx intlaħqet fil-fergħa ta' venetoclax + rituximab u kienet ta' 88 xahar fil-fergħa ta' bendamustine + rituximab. Ir-riskju ta' mewt stmat tnaqqas b' 47% għal pazjenti trattati b' venetoclax + rituximab (HR stratifikat = 0.53; 95% CI: 0.37, 0.74). L-analizi finali tal-OS ma kinitx ikkontrollata skont l-iżball tat-tip I. Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali tidher f' Figura 4.

Figura 4: Il-kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) f'MURANO (data meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Awwissu 2022) b'segwitu ta' 86 xahar



Venetoclax b'hala 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 f' studju ta' fergħa waħda, open-label, multiċentriċi (M13-982). Il-pazjenti segwew skeda tat-titrazzjoni 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-dijanjosji 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 $\geq 25 \times 10^9/l$. Mill-pazjenti, 37% (34/91) kienu refrattarji għal fludarabine, 81% (30/37) kellhom il-ġene 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 muriġa f'Tabella 12. Id-data tal-effikaċja hija ppreżentata 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 ppreżentati għal 158 pazjent b'data tal-iskadenza tad-data aktar tard 10 Ġunju 2016. Il-ħin 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)

Punt finali	Valutazzjoni tal-IRC (N = 107)^a	Valutazzjoni tal- investigatur (N = 158)^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)
^a Pazjent wieħed ma garrabx it-tneħħija ta' 17p. ^b 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 10⁴ lewkoċiti fil-kampjun). Sebgha u għoxrin fil-mija (42/158) tal-pazjenti kellhom MRD negattiv fid-demmi 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 10⁹/l. In-numru medjan ta' kuri tal-onkoloġija 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-rizultati tal-effikaċja kif ivvalutati mill-investigatur f'pazjenti li fallaw inibitur tal-passaġġ tar-riċettur taċ-ċellula B (studju M14-032)

Punt finali	Fergħa A (fallimenti ta' ibrutinib) (N = 91)	Fergħa B (fallimenti ta' idelalisib) (N = 36)	Total (N = 127)
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' ≥ 75 sena, jew li kellhom komorbidityet li kienu jeskludu l-użu tal-kimoterapija 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, komorbiditya kardijaka jew pulmonari severa, indeboliment moderat tal-fwied, tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 45 mL/min, jew komorbiditya 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' fazi 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 eliġibbli 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-ħalq darba kuljum f'ċikli sussegwenti. Azacitidine 75 mg/m² ngħata għol-vini jew taħt il-għilda 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 × 10³/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 fl-istudju kliniku għall-immaniġġjar tal-effett tossiku ematoloġiku (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-riżultati huma muriġa fit-Tabella 14.

Tabella 14: Riżultati tal-effikaċja fi VIALE-A

Punt finali	Venetoclax + azacitidine	Plaċebo + azacitidine
Sopravivenza globali ^a	(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 ^b (CI ta' 95%)	0.66 (0.52, 0.85)	
Valur p ^b	< 0.001	
Rata ta' CR+CRi ^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%) (CI ta' 95%)	96 (65) (57, 73)	20 (25) (16, 36)
Valur p ^d	< 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)

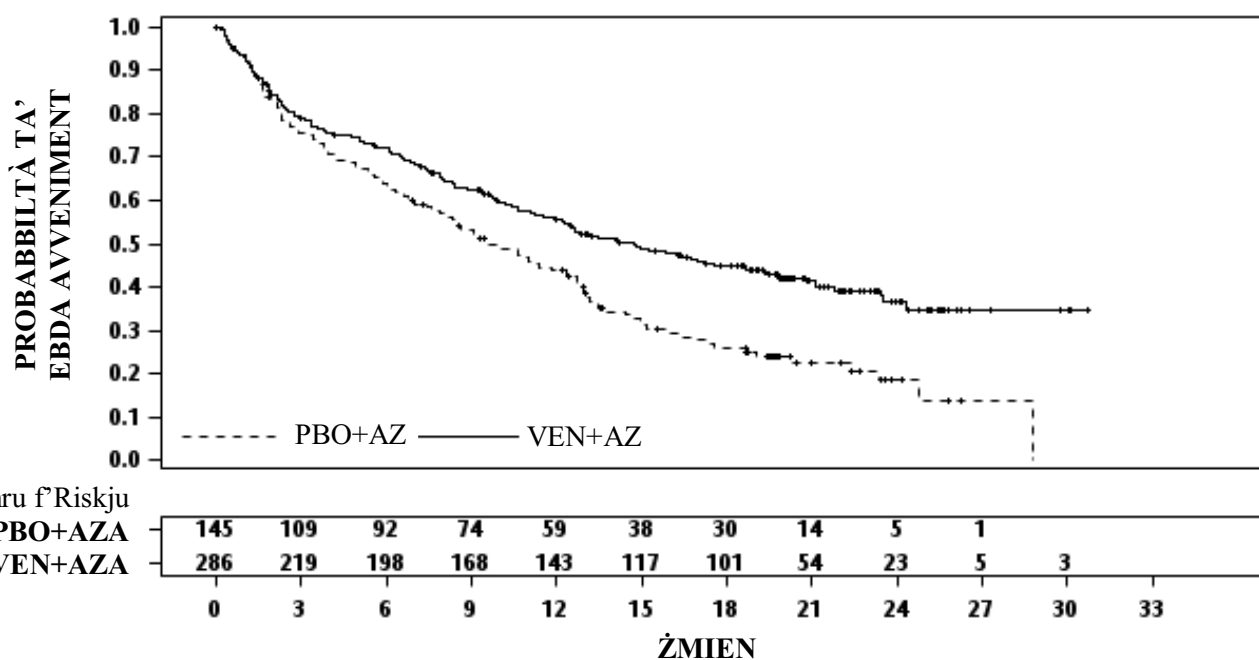
^aStima Kaplan-Meier fit-tieni analiżi interim (data meta waqfet tingabar id-*data*: 1-4 ta' Jannar 2020).

^bL-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.

^cIr-rata ta' CR+CRi hija minn analiżi interim ippjanata tal-ewwel 226 pazjent randomised b'6 xhur ta' segwitu fl-ewwel analiżi interim (data meta waqfet tingabar id-*data*: 1-1 ta' Ottubru 2018).

^dIl-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 aħharin sekondarji ewlenin tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 15.

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

Punt finali	Venetoclax + azacitidine N = 286	Plaċebo + azacitidine N = 145
Rata CR n (%) (CI ta' 95%) Valur p ^a	105 (37) (31, 43)	26 (18) (12, 25)
DOR medjana ^b , xhur (CI ta' 95%)	17.5 (15.3, -)	13.3 (8.5, 17.6)
< 0.001		
Rata ta' CR + CRi n (%) (CI ta' 95%) DOR medjana ^b , 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 ^a	124 (43) (38, 49)	11 (8) (4, 13)
< 0.001		
Rata ta' indipendenza mit-trasfużjoni, plejtlits n (%) (CI ta' 95%) Valur p ^a	196 (69) (63, 74)	72 (50) (41, 58)
< 0.001		
Rata ta' indipendenza mit-trasfużjoni, ċelluli ħomor tad-demm n (%) (CI ta' 95%) Valur p ^a	171 (60) (54, 66)	51 (35) (27, 44)
< 0.001		
Rata ta' rispons ta' CR+CRi MRD ^d n (%) (CI ta' 95%) Valur p ^a	67 (23) (19, 29)	11 (8) (4, 13)
< 0.001		
Sopravivenza mingħajr avveniment Numru ta' avvenimenti, n (%) EFS medjana ^c , xhur (CI ta' 95%) Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^c Valur p ^c	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' > 1,000/mikrolitru, plejtlits ta' > 100,000/mikrolitru, indipendenza mit-trasfużjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm, u mudullun ta' < 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 (≥ 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.

^aIl-valur p huwa minn test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat bl-età (18sa < 75, ≥ 75) u r-riskju citogenetiku (riskju intermedju, riskju baxx) kif assenjati fir-randomisation.

^bDOR (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.

^cL-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, ≥ 75) u ċitogenetika (riskju intermedju, riskju baxx) kif assenjati fir-randomisation; il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat bl-istess fatturi.

^dIr-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-ċitometrija tal-fluss b'bosta kuluri, ċentrali u standardizzati.

^eStima Kaplan-Meier.

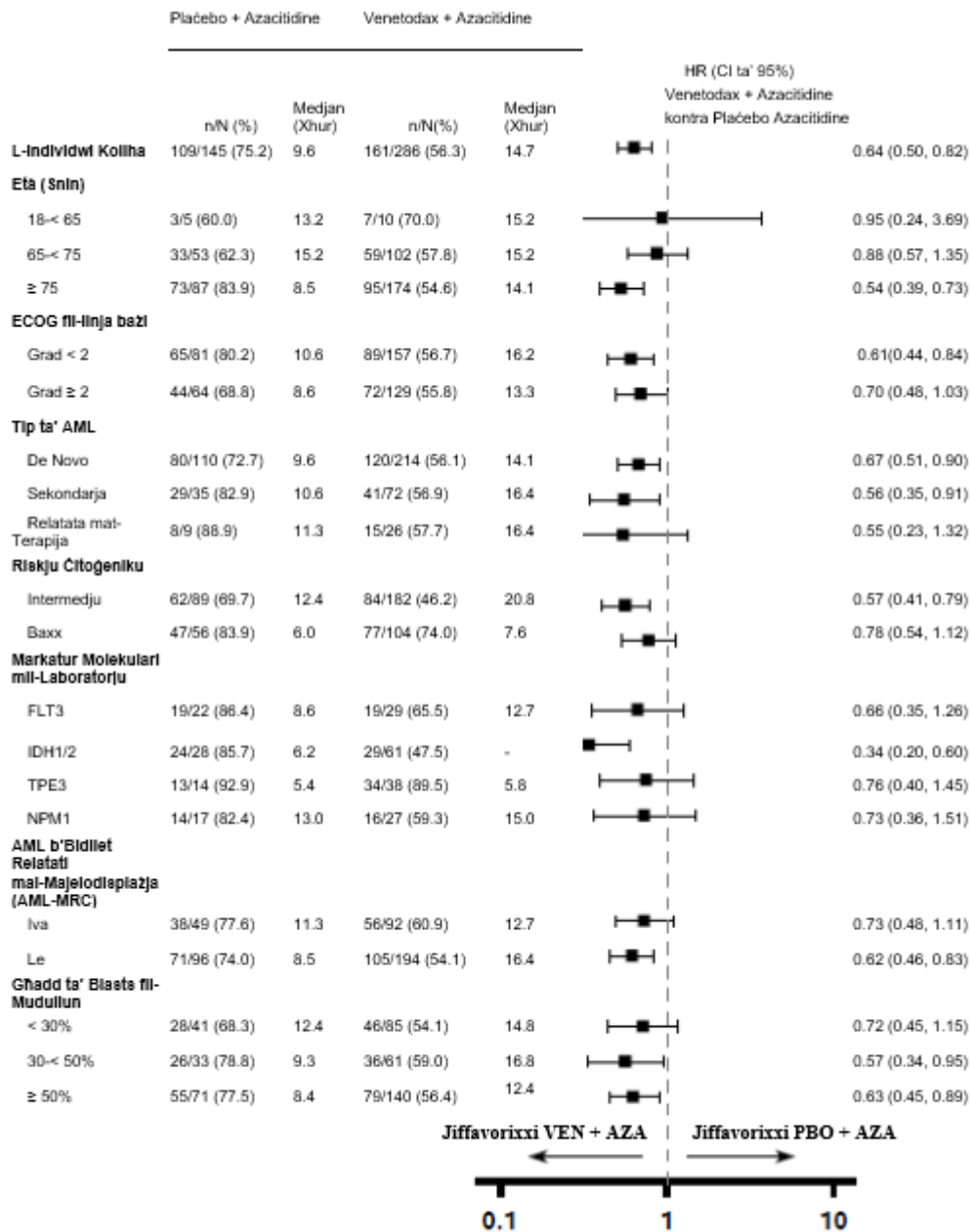
Mill-pazjenti bil-mutazzjoni *FLT3*, ir-rati ta' CR + CRI kienu 72% (21/29; [CI ta' 95%: 53, 87]) u 36% (8/22; [CI ta' 95%: 17, 59]) fil-gruppi ta' venetoclax + azacitidine u tal-placebo + azacitidine, rispettivament (p = 0.021).

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 iddijanostikata - M14-358

L-istudju M14-358 kien studju kliniku ta' fazi 1/2 mhux randomised ta' venetoclax flimkien ma' azacitidine ($n = 84$) jew decitabine ($n = 31$) f'pazjenti b' AML li tkun għadha kif giet iddijanostikata li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija intensiva. Il-pazjenti rċevew venetoclax permezz ta' titrazzjoni kuljum għal doża finali ta' 400 mg darba kuljum. L-ghoti ta' azacitidine f'M14-358 kien simili għal dak tal-istudju randomised VIALE-A. Decitabine f'doża ta' 20 mg/m² 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 ħadu 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 studji b' monoterapija miftuħa, 57% kienu ta' 65 sena jew akbar.

Mill-283 pazjent b'AML li tkun għadha kif ġiet iddijanostika fl-istudju kliniku VIALE-A (il-grupp ta' venetoclax + azacitidine), 96% kellhom età ta' ≥ 65 sena u 60% kellhom età ta' ≥ 75 sena.

Mill-31 pazjent ittrattati b'venetoclax flimkien ma' decitabine fl-istudju kliniku M14-358, 100% kellhom età ta' ≥ 65 sena u 26% kellhom età ta' ≥ 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-riżultati 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 riżultati 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 ± 1.1 mcg/ml u l-AUC₂₄ kien ta' 32.8 ± 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_{dss}/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 dgħajjef 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 dgħajjef 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 wiehed u ieħor 26 siegħa. Venetoclax juri akkumulazzjoni minima bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.30-1.44. Wara għoti wiehed mill-halq 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 zmien 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

Abbazi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 321 individwu b'indeboliment hafif 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 hafif, moderat jew sever tal-kliewi huma simili għal daww b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' venetoclax ma gietx studjata f'individwi b' $CrCl < 15$ mL/min jew f'pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbazi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 74 individwu b'indeboliment hafif 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 hafif u moderat tal-fwied u b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment hafif 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 hafif (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-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, is-sess u l-piż m'għandhomx effett fuq it-tneħħija ta' venetoclax. L-esponiment huwa 67% oġhla 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-tossiċitajiet osservati fi studji tal-annimali b'venetoclax inkludew tnaqqis dipendenti fuq id-doża fil-limfoċiti u fil-massa taċ-ċelluli homor tad-demem. 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-bużzieqa 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 wiehed 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.

Karċinogeniċità/ġenotossiċità

Venetoclax u l-metabolit maġġuri tal-bniedem M27 ma kinux karċinogeniċi fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġeniċi (Tg.rasH2) dwar il-karċinogeniċità b'dożi 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 wiehed u ieħor darbtejn oġhla għal venetoclax u 5.8 darbiet oġhla 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 ġenotossiċità fl-assaġġi tal-mutaġeniċità batterjali u tal-aberrazzjoni tal-kromosoma.

Tossiċità 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 tossiċità testikulari (telf taċ-ċelluli ġerminali) fl-istudji dwar it-tossiċità 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 ntwerixx.

Fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden, venetoclax kien assoċjat ma' żieda 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 oġhla mill-esponiment M27-AUC fil-bniedem b'doża ta' 400 mg ta' venetoclax. Fil-fniek, venetoclax iproduċa tossiċità fl-omm, iżda l-ebda tossiċità fil-fetu b'esponimenti ta' 0.1 darbiet oġhla 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 miksija b'rita
Huma fornuti f'kartuniet b'10 jew 14 pilloli (f'folji ta' 2 pilloli).

Venclyxto 50 mg pilloli miksija b'rita
Huma fornuti f'kartuniet b'5 jew 7 pilloli (f'folji ta' pillola 1).

Venclyxto 100 mg pilloli miksija b'rita
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-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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' Dicembru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' Awwissu 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://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 OĦRA 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' Venclyxto 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-tirazzjoni tad-doża u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji ta' TLS għal Venclyxto 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 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 GĦAR-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-Ġermanja

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

Hu 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 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 GĦAR-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-Ġermanja

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 MEDICINALI

Venclyxto 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

Hu 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-halq.

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

Hu pillola **wahda filghodu** ma' ikla u ilma. Ixrob 1.5–2 litri ta' ilma kuljum.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet kollha fis-sezzjoni "kif għandek tiehu" tal-fuljett.

Użu mill-halq.

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-Ġermanja

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 MEDICINALI

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

Hu 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-Ġermanja

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 MEDICINALI

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

Hu 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-halq.

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 GĦAR-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-Ġermanja

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 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 GĦAR-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-Ġermanja

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 IMMEDIJAT

KARTUNA

pakkett multiplu –(minghajr kaxxa blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Venclyxto 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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 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 JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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-Ġermanja

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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 tieħu Venclyxto
3. Kif għandek tieħu 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 jissejħu "inibituri BCL-2".

Għalxiex jintuża Venclyxto

Venclyxto jintuża sabiex jittratta adulti:

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

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

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

Kif jaħdem Venclyxto

Venclyxto jaħdem billi jimblokka proteina fil-gisem li tissejjaħ "BCL-2". Din il-proteina hija prezenti f'ammonti kbar f'xi ċelluli tal-kanċer u 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'għandek tkun taf qabel ma tieħu Venclyxto

Tiħux 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 tieħu 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 (ġeneralment '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 ždiedet għad-doża standard sħiħa, iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk tistax terġa' tibda tieħu dawn il-medicini.
- qed tieħu 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 tieħu Venclyxto.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek dwar il-medicini kollha li qed tieħu, 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 tieħu 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 tieħu Venclyxto jekk:

- għandek xi problemi bil-kliewi 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 tieħu 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 tieħu 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-dem demm ikkawżati mit-tkissir rapidu taċ-ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jista' jwassal għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, 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-dem demm 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' tigi 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-mediċina 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-mediċini biex jipprevjenu l-akkumulazzjoni tal-aċidu uriku f'għismek u jwettqu testijiet tad-demmm qabel ma tibda tiehu Venclyxto, waqt jkunu 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 giex studjat f'dawn il-gruppi tal-età.

Mediċini oħra u Venclyxto

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

- mediċini għal infezzjonijiet fungali – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, jew voriconazole
- antibijotiċi sabiex jittrattaw infezzjonijiet batterjali – ciprofloxacina, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, jew rifampicin
- mediċini użati sabiex jipprevjenu l-aċċessjonijiet jew sabiex jittrattaw l-epilessija – carbamazepine, phenytoin
- mediċini għall-infezzjoni tal-HIV – efavirenz, etravirine, ritonavir
- mediċini sabiex jittrattaw il-pressjoni tad-demmm jew l-aġina – diltiazem, verapamil
- Mediċini biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol fid-demmm - cholestyramine, colestipol, colesvelam
- mediċina li tintuza biex tittratta kundizzjoni fil-pulmun imsejha ipertensjoni arterjali pulmonari – bosentan
- mediċina sabiex tittratta d-disturb tal-irqad (narkolessija) magħrufa bħala modafinil
- mediċina 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-mediċini li għejjin peress li Venclyxto jista' jaffetwa l-mod kif jaħdmu:

- mediċini li jipprevjenu l-koagulazzjoni tad-demmm bħal warfarin, dabigatran
- mediċina użata sabiex tittratta l-problemi tal-qalb magħrufa bħala digoxin
- mediċina għall-kanċer magħrufa bħala everolimus
- mediċina użata sabiex tipprevjeni r-riġettar tal-organi magħrufa bħala sirolimus
- mediċini 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 mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, mediċini tal-ħxejjex u supplimenti. Dan huwa għaliex Venclyxto jista' jaffetwa l-mod kif mediċini oħra jaħdmu. Barra minn hekk, mediċini oħra jistgħu jaffetwaw il-mod kif jaħdem Venclyxto.

Venclyxto ma' ikel u xorb

Tikolx prodotti tal-grapefruit (tronga), laringa tal-bakkaljaw (laring morr, spiss użat fil-marmallati), jew karambola waqt li qed tiehu Venclyxto – dan jinkludi meta ticolhom, 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-mediċina. 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-mediċina.

- 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 tgħaddi 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. Jekk jigrī dan, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

Veenclyxto fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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 ruħek 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 sħiħa 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-aġar 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 wiehed u iehor fl-istess hin kuljum
- Ibla' l-pilloli sħaħ b'tazza ilma
- Tomgħodx, 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-dem, 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-dem 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 alkoħoliku 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 f'riskju ta' TLS tista' tinzamm rikoverat l-isptar sabiex tkun tista' tingħata fluwidi addizzjonali fil-vini jekk hemm bżonn, isirulek testijiet tad-dem 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 taċ-ċelluli tal-kanċer mid-dem 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 isehh.

Jekk tieħu Venclyxto aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Venclyxto

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

Tiqafx tiehu Venclyxto

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx 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 għejjin jistgħu jseħhu 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-għajnuna 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 gheja mhux tas-soltu
- uġiġh fil-muskoli jew skumdità fil-ġogi
- aċċessjonijiet
- uġiġh addominali u nefha

Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtropenija) u infezzjonijiet (komuni hafna – tista' taffetwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demmm tiegħek waqt it-trattament b'Venclyxto. L-għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jzidlek 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 bhal pulmonite jew infezzjoni fid-demmm (sepsis) jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għall-mewt. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiehu din il-medicina.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi whud mill-effetti sekondarji li għejjin:

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
- gheja

It-testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll

- numru aktar baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- numru aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm li jissejhu limfoċiti
- livell oghla ta' potassium

- livell oghla ta' melh tal-gisem (elettrolit) li jissejjah fosfat
- livell aktar baxx ta' calcium

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni severa tad-demmm (*sepsis*)
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm bid-deni (newtrogenija 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 tiflahx (dardir jew rimettar)
- dijarea
- feriti fil-ħalq
- thossok għajjen jew dgħajjed
- infezzjoni fil-pulmun jew fid-demmm
- tnaqqis fl-aptit
- ugiġh fil-gogi
- sturdament jew iħossok ħazin
- ugiġh ta' ras
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demmm
- pressjoni tad-demmm baxxa
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- ugiġh ta' żaqq (ugiġh addominali)

It-testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll

- numru aktar baxx ta' plejtlits (tromboċitopenja)
- numru aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm bid-deni (newtrogenija 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-bużzieqa 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 mnizżla 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 mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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-oħrajn 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-oħra.

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

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-oħra.

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 għat-tqeghid fis-Suq u Manifattur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Il-Ġermanja

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 Biofarmaceutvska 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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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: <https://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-Tqegħid fis-Suq.